

Série A, n° 3898

N° d'ordre :

4749

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Marcelle BERÇOT née VATTERONI

1^{re} THÈSE

Contribution à l'étude de quelques dérivés thioféniques
pouvant présenter un intérêt thérapeutique

2^e THÈSE : *Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 8 juin 1962 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET	<i>Président</i>
NORMANT	} <i>Examineurs</i>
MAITTE	
MOREAU	<i>Invité</i>

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 2

Série A, n° 3898

N° d'ordre :

4749

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Marcelle BERÇOT née VATTERONI

1^{re} THÈSE

Contribution à l'étude de quelques dérivés thioféniques
pouvant présenter un intérêt thérapeutique

2^e THÈSE : *Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 8 juin 1962 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET

Président

NORMANT

MAITTE

} *Examineurs*

MOREAU

Invité

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 2



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	PONCIN	T	Mécanique générale.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	DUBREIL	T	Mathématique et Théorie des Nombres.	PIOT	T	Calcul des probabilités.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	QUELET	T	Chimie organique.	E. ROCH	T	Géologie.
BARRABÉ		Géologie structurale et Géologie appliquée.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	SCHATZMANN	T	Astrophysique.
J. BOURCAUT	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CUVILLIER	T	Micropaléontologie.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.	JUNG	T	Pétrographie.	LENNUIER	T	Physique (P.C.B.).
PRÉVOST	T	Chimie organique.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	RIZET	T	Génétique (Orsay).
BOULIGAND	T	Application de l'Analyse à la Géométrie.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.	ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	JACQUINOT	T	Spectroscopie (Orsay).	M ^{me} TONNELAT	T	Relativité.
WYART	T	Minéralogie.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
TEISSIER	T	Zoologie.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.	SOUCHAY	T	Chimie (P.C.B.).
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).	M. PRUVOST	T	Géologie.	AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	AMIEL	T	Chimie des Solides.	BRUSSET	T	Chimie minérale.
MONNIER	T	Physiologie des Fonctions.	HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.	M. LEVY	T	Physique théorique des hautes Énergies (Orsay).
LIVETEAU	T	Paléontologie.	J.-P. MATHIEU	T	Recherches physiques.	M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).	M ^{me} HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	MAY	T	Zoologie (Orsay).	PIAUX	T	Chimie (S.P.C.N.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.	CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.	BRUN	T	Mécanique expérimentale des fluides.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	FELDMANN	T	Biologie végétale (P.C.B.).	LEDERER	T	Chimie biologique.
COULOMB	T	Physique du Globe.	GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).	M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.).
M ^{me} COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).	JOST	T	Physiologie comparée.	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	FORTET	T	Calcul des probabilités.	BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
P. DRACH	T	Zoologie.	SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégral.	COTTE	T	Physique (M.P.C.).
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	CHOUARD	T	Physiologie végétale.	J. E. DUBOIS	T	Chimie (M.P.C.).
EPHROSSI	T	Génétique.	MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).	LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
RIVIÈRE	T	Géologie (Orsay).	BRELOT	T	Calcul différentiel.	André MICHEL	T	Chimie minérale (Orsay).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	NORMANT	T	Synthèse organique générale.	OLMER	T	Énergétique générale.
LUCAS	T	Recherches physiques.	BÉNARD	T	Chimie (E.N.S.C.P.).	ROUAULT	T	Physique générale.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BUYAT	T	Botanique (E.N.S.).	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
ARNULF	T	Optique appliquée.	DOGUÉ	T	Statistiques math.	BARCHIEWITZ	T	Chimie physique.
M. MORAND	T	Enseignement de physique.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.	BROSSEL	T	Physique atomique.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).	ULRICH	T	Physiologie végétale (E.N.S.).	BUSER		Biologie animale (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.	CAMUS		Biologie végétale (P.C.B.).
DANJON	T	Astronomie.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.	CASTAING	T	Physique (Orsay).
PÉTIOT	T	Biologie maritime.	CHADEFAUD	T	Botanique.	CURIEN	T	Minéralogie et cristallographie.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	M ^{me} LE BRETON	T	Physiologie générale.	MOYSE	T	Physiol. végétale (Orsay).
GAILLIEN	T	Embryologie.	LELONG	T	Mathématiques générales.	PANNETIER	T	Chimie (Orsay).
EICHBOHN	T	Biol. végétale (P.C.B.).	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.	POSSOMPES	T	Biologie animale (P.C.B.).
DE CUGNAC	T	Biol. végétale (S.P.C.N.).	EHRSMANN	T	Topologie algébrique.	PULLMAN	T	Chimie théorique.
M ^{me} CAUCHOIS	T	Chimie physique.	FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).	TEILLAC	T	Physique nucléaire et radioactivité.
THELLIER	T	Physique du Globe.				TONNELAT		Biologie physico-chimique.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).				VILLE	T	Économie.
						WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
						DODÉ	T	Chimie (Orsay).



PROFESSEURS (suite)

FREYMANN	T	Physique (S.P.C.N.).	BENOIT	T	Physiol. anim. (Orsay).	D. CURIE	Physique (M.G.P.).	
GUINOCHET	T	Biologie végétale (Orsay).	DE POSSSEL	T	Analyse numérique.	DURAND-DELGA ...	Géologie.	
ROLLET	T	Chimie générale (P.C.B.).	CHARLOT	T	Chimie analytique.	FRÉON	Chimie organique (Orsay).	
M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (P.C.B.).	HAÏSSINSKY	T	Radiochimie.	HELLER	Physiologie végétale.	
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.	LEMÉE	T	Physiol. (B.M.P.V.) (Orsay).	TORTRAT	Calcul des Probabilités.	
ARNOULT	T	Électronique (Orsay).	GUÉRIN	T	Chimie (Orsay).	CAILLEUX	Géologie (S.P.C.N.).	
CHAPELLE	T	Physique (Orsay).	M. CHATELET		Chimie (P.C.B.).	MAGNAN	T	Physique (P.C.B.).
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).	JEAN		Physique (Orsay).	DAUDEL	Mécanique ondulatoire appliquée à la Chimie théorique et à la Physique nucléaire.	
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).	MATTLER	T	Physique (Orsay).			
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.	LOUIS MICHEL ...		Physique théor. (Orsay).	M ^{lle} FOURCROY ...	Biologie végétale (S.P.C.N.).	
G. LUCAS	T	Géologie.	RUMPF		Chimie (P.C.B.).	BARRAUD	Physiologie cellulaire.	
ALLARD	T	Chimie physique.	BERGERARD		Biol. anim. (S.P.C.N.) (Orsay).	NOIROT	Evolution des Etres organisés.	
BERTHELOT	T	Physique fondamentale des Hautes Énergies (Orsay).	BERTEIN		Électronique (Orsay).			
			BOUSSIÈRES		Chimie des Radioéléments (Orsay).	M ^{me} FOURÈS-BRUHAT	T	Mécan. analytique et Mécan. céleste
BRICARD	T	Météorologie.	M ^{me} COUTURE ...		Thermodynamique et Mécanique physique.	M ^{lle} VEIL	Physiologie générale	
M ^{me} ALBE-FESSARD		Psychophysiologie.	ELLENBERGER		Géologie appliquée.	LWOFF	T	Microbiologie.
FRIEDEL		Physique des Solides (Orsay).	FRANC		Biol. animale (P.C.B.).	SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale.
M. JULIA		Chimie organ. structurale.	SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).	LACOMBE	T	Métallurgie (Orsay).
LENDER		Biologie animale (S.P.C.N.) (Orsay).	STOLKOWSKI		Biol. animale (P.C.B.).	BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (Orsay)
MAGAT		Physico - chimie des rayonnements.	ACHER		Chimie biol. (Orsay).	CABANNES	T	Mécanique générale.
M ^{lle} QUINTIN	T	Électrochimie.	BAUDOUIN		Biologie.	LESIEUR	T	Mathématiques (M.P.C.) (Orsay).
MONOD	T	Biochimie cellulaire.	BEAUMONT		Biologie animale.	MAZET	T	Mécanique générale (Orsay)
			BLAMONT		Géophysique Ionosphère.			
			BOURREAU		Biologie végétale (S.P.C.N.) (Orsay).			

Secrétaire Général R. POUILLAIN

A MON MARI

A MES PARENTS

Ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Nous tenons à exprimer nos sentiments de profonde reconnaissance à la mémoire de M. le Professeur R. Delaby qui nous a accueillis dans son Laboratoire et nous a proposé le sujet de ce travail. Jusqu'à sa mort il n'a cessé de nous prodiguer ses encouragements et ses conseils.

Nous adressons notre reconnaissance à M. le Professeur R. C. Moreau qui a bien voulu s'intéresser à un travail dont il n'avait pas suivi les débuts, mais dont les conseils éclairés nous ont permis de le mener à bon terme.

Nous remercions vivement M. le Professeur R. Quelet qui nous a fait l'honneur d'avoir bien voulu présider notre jury, ainsi que MM. les Professeurs H. Normant et P. Maitte qui ont bien voulu examiner notre travail.

Nous remercions M. le Doyen Lozac'h pour l'intérêt qu'il a porté à nos travaux dont il a bien voulu accepter le parrainage auprès du C. N. R. S.

Nos remerciements vont également aux collaboratrices de microanalyse du Laboratoire Municipal. Nous tenons à exprimer notre gratitude à M. E. Dorme, chargé du service de microanalyse du Laboratoire de M. le Professeur R. Quelet, ainsi qu'à Mme I. Tozzi et à Mlle J. Larrouquet pour les soins et la rapidité avec lesquels ils ont toujours effectué nos analyses.

Nous adressons nos remerciements à Mme Houelle, du Laboratoire de M. le Professeur Guy, pour l'aide bienveillante qu'elle nous a apportée en ce qui concerne l'étude de l'absorption infrarouge.

Que tous nos camarades de laboratoire trouvent ici nos sympathiques remerciements pour l'ambiance amicale qu'ils ont su créer autour de nous.

Nous remercions également le C. N. R. S. dont l'aide matérielle nous a permis de mener à bien ce travail.

LABORATOIRE DE PHARMACIE CHIMIQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

(Professeur R.-C. MOREAU)

4, avenue de l'Observatoire, Paris 6^e

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS THIOFÉNIQUES POUVANT PRÉSENTER UN INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

Par

MARCELLE BERÇOT-VATTERONI

INTRODUCTION

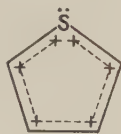
Lorsque deux composés présentent des fonctions chimiques identiques, la différence de leurs activités physiologiques résulte souvent de la disparité des supports sur lesquels sont fixés les groupements fonctionnels considérés comme responsables de ces activités.

Dans ce travail, nous avons choisi comme support, le noyau thiofénique que l'expérience a révélé très comparable au noyau benzénique, tant sur le plan chimique que sur celui de la pharmacodynamie. Ce fait, précisé par la notion d'isostérie a servi de guide pour l'élaboration de nombreuses séries de composés utilisés en thérapeutique.

Le mot « isostérie » a été proposé par Langmuir ⁽¹⁾, pour caractériser la ressemblance de composés ayant des assemblages identiques d'électrons périphériques. Actuellement, deux substances possédant le même nombre d'électrons de deuxième espèce, dits électrons π , sont dits isostères ⁽²⁾ et ⁽³⁾.



benzène



thiofène

C'est ainsi que la formule du benzène met en évidence six électrons π sur le cycle hexacarboné, constituant le « sextet aromatique ». Un tel sextet aromatique se retrouve dans le cycle thiofénique.

Cette isostérie, jointe au fait que l'atome de soufre hétérocyclique est bien souvent un élément de détoxication ⁽⁴⁾ et ⁽⁵⁾, et de renforcement de l'activité par rapport aux dérivés benzéniques correspondants, nous a incités à entreprendre l'étude de diverses séries de dérivés thioféniques nouveaux pouvant présenter un intérêt pharmacodynamique, car analogues à des composés benzéniques dont l'activité est déjà reconnue.

La première série qui nous a retenus est celle des amidines. Ces corps sont connus depuis plus d'un siècle, et, dès le début de leur étude, divers modes d'obtention furent décrits. Cependant, ce n'est qu'à partir de 1936 que des recherches systématiques sur la chimiothérapie de ces composés furent effectuées. La conséquence en fut un regain d'intérêt pour leur étude chimique.

Selon le support sur lequel est fixé le groupement fonctionnel carbonamidine, diverses propriétés pharmacodynamiques peuvent apparaître. En particulier, ont pu être mises en évidence des actions :

— anesthésique locale,

⁽¹⁾ J. LANGMUIR, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1919, **41**, 1543.

⁽²⁾ C. MENTZER, *Actualités pharmacologiques*, Masson, Paris, 1950.

⁽³⁾ P. MEUNIER, *Chromatographie et mésométrie*, Masson, Paris, 1947.

⁽⁴⁾ L. BORY, *Le Soufre. Congrès international de Caunterets*, 1948, 161.

⁽⁵⁾ H. STEIBLE, *Archiv für exp. Path. u. Pharm.*, 1927, **120**, 100.

- hypoglycémiant,
- hypertensive,
- antiseptique,
- trypanocide.

C'est ainsi que de nombreuses amidines aromatiques pouvant être douées d'une activité antiseptique et bactéricide ont été préparées et décrites.

Il ressort de leur étude que les facteurs favorables à une telle activité sont, d'une part, la fixation du groupement fonctionnel sur des chaînes assez longues ou des noyaux benzéniques, et, d'autre part, la présence sur l'azote de radicaux phényle, naphthyle ou diphenyle.

Par exemple, prenant l'activité de l'acide para-amino-salicylique comme unité, Partridge ⁽⁶⁾ trouve une activité égale à 100 pour le N-phényl *p*-cyclohexoxybenzamidine; Charlton et coll. ⁽⁷⁾ notent des activités de l'ordre de 10 pour les N-naphtyl- et N-diphénylbenzamidines.

Par ailleurs, différents auteurs ⁽⁸⁾ et ⁽⁹⁾ ayant montré que la présence d'un groupement nitro sur le noyau thiofénique fait apparaître une action bactériostatique, il nous a paru intéressant de tenter la synthèse d'amidines thioféniques nitrées. Cela nous a également orientés vers la préparation des dérivés chlorés correspondants un substituant halogéné ayant également le même effet ⁽¹⁰⁾. Parallèlement, nous avons entrepris l'étude de dérivés méthoxylés.

Pour accéder à ces diverses amidines, nous avons utilisé la méthode de Pinner ⁽¹¹⁾. Nous nous sommes attachés à en étudier les étapes intermédiaires, ce qui nous a permis de décrire un procédé de préparation des iminoesters libres, bases qui, jusqu'ici, n'étaient qu'assez difficilement accessibles ⁽¹²⁾.

La synthèse de ces amidines thioféniques juxta-nucléaires, ainsi que celles d'autres dérivés d'addition des nitriles (thioamides et amidoximes) est exposée dans la première partie de notre travail.

Au cours de la deuxième partie sont examinés nos essais en vue de la préparation des homologues supérieurs, c'est-à-dire de dérivés de l'acide (thiényl-2)-acétique.

Cottet et coll. ⁽¹³⁾ ayant mis en évidence une certaine action hypocholestérolémiant des acides phényl-alcoyl-acétiques, nous avons pensé la retrouver avec les acides (thiényl-2)-alcoyl-acétiques et leurs dérivés. Nous avons donc préparé quelques nitriles (thiényl-2)-alcoyl-acétiques d'où nous sommes passés aux acides et aux amidines correspondants; ce qui est décrit dans la troisième partie.

Enfin, Surrey ⁽¹⁴⁾ ayant observé l'activité amébicide de N-(alcoxyalcoyl)-benzylamines, la préparation de quelques analogues thioféniques de celles-ci nous a fourni la matière de la quatrième partie de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

DÉRIVÉS DE L'ACIDE THÉNOÏQUE-2 SUBSTITUÉS EN 5

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL SUR LES AMIDINES

La fonction amidine est caractérisée par le groupement fonctionnel carboxamidine : $\text{— C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$ dans lequel les trois atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des radicaux alcoyles, aryles, aralcoyles

ou hétérocycliques pour donner les amidines substituées.

Strecker ⁽¹⁵⁾, en 1857, étudiant le comportement du chlorhydrate d'acétamide sous l'influence de la chaleur, obtient, par chauffage de celui-ci en tube scellé à 200° pendant plusieurs heures, un mélange de chlorure d'acétyle, d'acide acétique, d'acétonitrile, d'acétamide,

⁽⁶⁾ PARTRIDGE, *J. Chem. Soc.*, 3043, 1949.

⁽⁷⁾ CHARLTON, MALIPHANT, OXLEY et PEAK, *J. Chem. Soc.*, 1951, 485.

⁽⁸⁾ O. DANN et E. F. MULLER, *Ber.*, 1947, **80**, 23.

⁽⁹⁾ M. BELLENGHI et coll., *Gazz. Chim. Ital.*, 1952, **82**, 773.

⁽¹⁰⁾ T. TAKAHASHI, H. SAIKACHI, S. YOSHINA et Ch. NIZUNO, *J. Pharm. Soc. Japon.*, 1949, **69**, 284.

⁽¹¹⁾ A. PINNER et F. KLEIN, *Ber.*, 1877, **10**, 1889.

⁽¹²⁾ R. DELABY, P. REYNAUD et M. BERÇOT, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 125.

⁽¹³⁾ J. COTTET, A. MATHIVAT et J. REDEL, *Presse médicale*, 1954, **62**, 939.

⁽¹⁴⁾ A. S. SURREY, U. S. P., 2 852 562, 16 septembre 1958; *Chem. Abstr.*, **53**, 4244.

⁽¹⁵⁾ A. STRECKER, *Ann. Chem.*, 1857, **103**, 325.

de diacétamide et de cristaux auxquels il donne le nom de « chlorhydrate d'acétamine ». Il obtient les mêmes résultats par action du gaz chlorhydrique sec sur l'acétamide, mais il ne réussit pas à isoler la base.

En soumettant le benzamide à l'action du gaz chlorhydrique sec, il met en évidence la formation d'une nouvelle base organique : la benzamidine.

Hofmann ⁽¹⁶⁾, en 1858, obtient une base nouvelle en chauffant en tube scellé un mélange de chloroforme et d'aniline.

Le benzanilide soumis à l'action du pentachlorure de phosphore et de l'aniline conduit Gerhardt ⁽¹⁷⁾ à la diphenylbenzamidine.

En 1867, Gautier obtient le chlorhydrate de formamidine ⁽¹⁸⁾. Enfin, Bernsthsen ⁽¹⁹⁾, en 1876, propose une méthode de préparation des amidines par action de l'ammoniac sur les thioamides.

Mais la première méthode générale de préparation des amidines, à partir des nitriles, a été donnée par Pinner, en 1877 ⁽¹¹⁾. Nous y reviendrons ultérieurement.

D'autres méthodes ont été proposées depuis. Celles qui utilisent les matières premières les plus courantes peuvent se classer en quatre groupes :

- 1^o Préparation à partir des nitriles.
- 2^o Préparation à partir des amides.
- 3^o Préparation à partir des acides.
- 4^o Préparation à partir des aldéhydes.

Préparation à partir des nitriles. — Outre la méthode de Pinner, il faut noter les travaux d'Oxley, Short et coll. : par fusion d'un nitrile avec du thiocyanate d'ammonium ⁽²⁰⁾, un arylsulfonate d'ammonium ⁽²¹⁾ ou d'arylamine ⁽²²⁾. Les auteurs obtiennent

avec de bons rendements les sels d'amidines simples ou N-mono-substituées.

La fixation de l'ammoniac ou des amines sur les nitriles en présence de chlorure d'aluminium permet d'obtenir les amidines N,N-dialcoyl-substituées ⁽²³⁾.

Celle des amines, par l'intermédiaire des halogénures d'amino-magnésium, ne permet que la préparation d'amidines N,N-disubstituées ⁽²⁴⁾ et ⁽²⁵⁾.

Préparation à partir des amides. — Cette synthèse a surtout été étudiée par Hill et coll. ⁽²⁶⁾ à ⁽²⁸⁾. Les amides substituées réagissent avec les amines primaires ou secondaires, en présence d'halogénures de phosphore, pour donner les amidines N,N-disubstituées.

Préparation à partir des acides. — Oxley et Short ⁽²⁹⁾ et ⁽³⁰⁾ reprenant l'étude de Rouiller ⁽³¹⁾, qui avait montré que certains amides, chauffés avec le benzène-sulfonamide, sont convertis en benzène-sulfonates d'amidines, l'ont étendue à la préparation d'amidines substituées.

Préparation à partir des aldéhydes. — Les arylhydrazones d'aldéhydes aromatiques chauffées à reflux dans le xylène en présence d'amidure de sodium subissent un réarrangement en amidines ⁽³²⁾.

En série thiofénique, Robev ⁽³³⁾ obtient par ce procédé la N-phényl-thénamidine-2 avec un rendement de 61 p. 100.

Parmi toutes ces méthodes, nous avons retenu celle de Pinner, qui est la plus utilisée. Comme elle emploie pour matière première des nitriles, nous exposerons d'abord la préparation de ceux de ces corps que nous avons utilisés au cours de ce travail.

CHAPITRE II

PRÉPARATION DE DIVERS NITRILES THIOFÉNIQUES

Tous les nitriles que nous avons utilisés au cours de ce travail ont été préparés à partir du thiofène.

a) **Cyano-2 thiofène.** — Le thénaldéhyde-2 (ou formyl-2 thiofène) (1) est préparé classiquement par

⁽¹⁶⁾ A. W. HOFMANN, *C. R. Acad. Sci.*, 1858, **47**, 352.

⁽¹⁷⁾ C. GERHARDT, *Ann. Chim. et Phys.*, 1858 (3), **53**, 303.

⁽¹⁸⁾ A. GAUTIER, *C. R. Acad. Sci.*, 1867, **65**, 472.

⁽¹⁹⁾ A. BERNSTHSEN, *Ann. Chem.*, 1876, **184**, 321.

⁽²⁰⁾ M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1947, 390.

⁽²¹⁾ P. OXLEY et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1946, 147.

⁽²²⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1948,

303.

⁽²³⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1947, 1110.

⁽²⁴⁾ R. P. HULLIN, J. MILLER et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1947, 394.

⁽²⁵⁾ E. LORZ et A. BALTZLY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1904.

⁽²⁶⁾ M. SEN et J. N. RAY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, 646.

⁽²⁷⁾ A. J. HILL et M. V. COX, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 3214.

⁽²⁸⁾ A. J. HILL et I. RABINOWITZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 732.

⁽²⁹⁾ P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE, T. D. ROBSON et W. F. SHORT, *J. Chem. Soc.*, 1946, 763.

⁽³⁰⁾ P. OXLEY et W. F. SHORT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 382.

⁽³¹⁾ ROUILLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1912, **47**, 475.

⁽³²⁾ St. ROBEV, *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, 1955, **101**, 277 ; *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 3315 d.

⁽³³⁾ St. ROBEV, *Ber.*, 1958, **91**, 244.

action du diméthylformamide sur le thiofène, en présence d'oxychlorure de phosphore ⁽³⁴⁾. Son oxime (ii), préparée suivant la technique indiquée par Reynaud et Delaby ⁽³⁵⁾, est déshydratée en cyano-2 thiofène (iii) par l'anhydride acétique ⁽³⁵⁾ et ⁽³⁶⁾.

b) **Nitro-4 et nitro-5 cyano-2 thiofène.** — La nitration du cyano-2 thiofène fournit un mélange de nitro-4 cyano-2 thiofène (iv) et de nitro-5 cyano-2 thiofène (v) aisément séparables ⁽³⁵⁾.

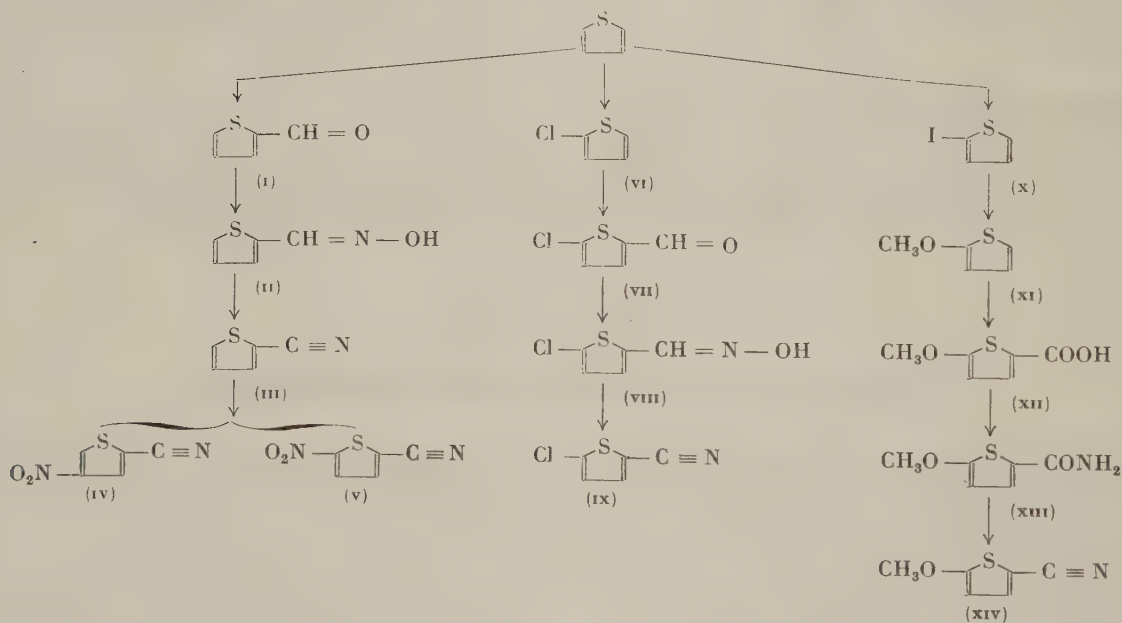
c) **Chloro-5 cyano-2 thiofène.** — La chloration du thiofène par le chlorure de sulfuryle décrite par Campagne ⁽³⁷⁾ fournit le chloro-2 thiofène (vi), lequel conduit, par action du diméthylformamide, en présence d'oxychlorure de phosphore ⁽³⁴⁾, au chloro-5 thénaldéhyde-2 (vii) (ou chloro-5 formyl-2 thiofène). L'oxime (viii) de ce dernier corps, préparée suivant la même technique que ci-dessus ⁽³⁵⁾, est déshydratée par l'anhydride acétique en chloro-5 cyano-2 thio-

fène (ix), lequel est obtenu avec un rendement acceptable. Tiroufflet ⁽³⁸⁾ a obtenu ce nitrile par un procédé analogue, mais sans indiquer de technique; nous décrirons donc celle que nous avons utilisée.

d) **Méthoxy-5 cyano-2 thiofène.** — L'iodo-2 thiofène (x), préparé suivant Hartough ⁽³⁹⁾, est transformé en méthoxy-2 thiofène (xi) par action du méthylate de sodium en présence de poudre de cuivre ⁽⁴⁰⁾. L'action du phényl-lithium sur ce dérivé, suivie d'une carboxylation ⁽⁴¹⁾ fournit l'acide méthoxy-5 thénolique-2 (xii), dont l'amide (xiii) est préparée par l'intermédiaire du chlorure d'acide.

Lusinchi ⁽⁴²⁾ ayant utilisé avec succès l'oxychlorure de phosphore en milieu pyridinique pour la préparation des (dialcoylméthylène, dioxy-3',4' phényl)-2 cyano-4 quinoléines, à partir des amides, nous avons eu recours à cette méthode qui, appliquée au méthoxy-5 thiényl-2 carboxamide, nous a fourni le méthoxy-5 cyano-2 thiofène (xiv).

TABLEAU I



⁽³⁴⁾ E. CAMPAIGNE et W. L. ARCHER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 789.

⁽³⁵⁾ P. REYNAUD et R. DELABY, *Bull. Soc. Chim.*, 1955, 1614.

⁽³⁶⁾ PUTHOKIN et EGOROVA, *J. gen. Chem. (U. R. S. S.)*, 1948, **18**, 1866; *Chem. Abstr.*, 1949, **43**, 3816.

⁽³⁷⁾ E. CAMPAIGNE et LE SUER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 415.

⁽³⁸⁾ J. TIROUFLET et J. P. CHANE, *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 80.

⁽³⁹⁾ H. D. HARTOUGH, *Thiophen and derivatives*, Interscience Publ., N. Y.

⁽⁴⁰⁾ E. PROFFT, *Ann. Chem.*, 1959, **622**, 196.

⁽⁴¹⁾ J. SICÉ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3697.

⁽⁴²⁾ X. LUSINCHI, *Thèse Paris*, 1957.

Partie expérimentale

Chloro-5 thénaldoxime-2 (VIII) C_5H_4NOSCl . — Un mélange de 6,043 g (0,0412 mole) de chloro-5 thénaldéhyde-2 et 3,10 g (0,0453 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 30 ml d'éthanol absolu additionné de 4 ml de pyridine est chauffé à l'ébullition à reflux pendant une heure ; puis le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à consistance sirupeuse. Après refroidissement, 30 ml d'eau sont ajoutés en agitant vigoureusement, ce qui détermine une prise en masse cristalline. Les cristaux sont essorés et recristallisés dans de l'eau (2 g dans 150 ml d'eau). $F = 141^\circ$ (*). Le produit est sublimable et entraînable par la vapeur d'eau. Le rendement est quantitatif.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 37,16 ; H, 2,49 ; N, 8,67 ; S, 19,84. — *Tr.* : C, 37,08 ; H, 2,53 ; N, 8,90 ; S, 20,17.

Chloro-5 cyano-2 thiofène (IX) C_5H_2NSCl . — Dans un ballon de 100 ml sont introduits 8,867 g (0,055 mole) de chloro-5 thénaldoxime-2 sèche, puis 11,2 g (0,110 mole) d'anhydride acétique. Il se forme une pâte jaune et la température s'élève jusqu'à 40° sans qu'il y ait dissolution. Le ballon est alors placé dans un bain d'huile chauffé doucement. Quand la température du bain d'huile atteint 100° , il y a dissolution totale et, à 120° , se déclenche une réaction. Le ballon est retiré du bain jusqu'à ce que cette réaction se calme. Il est ensuite chauffé une heure à 140° . Au mélange refroidi est ajouté un volume d'eau distillée et le tout est porté à ébullition 3 minutes. Par refroidissement, deux couches se séparent. Après neutralisation par de la soude concentrée, la couche organique est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est chassé et le résidu huileux distillé. Sont recueillis 5,5 g d'un liquide incolore. $E_{14} = 89^\circ$; $n_D^{20} = 1,583$; Rdt p. 100 = 70.

Anal. : Calc. p. 100 : N, 9,76. — *Tr.* : N, 9,46.

Chlorure de méthoxy-5 thénioyle-2 $C_6H_5O_2SCl$. — 10 g (0,0632 mole) d'acide méthoxy-5 thénioïque-2 sont additionnés de 11,3 g (0,0948 mole) de chlorure de thionyle. L'acide se dissout partiellement sans échauffement notable. Le mélange est légèrement tiédi pour

amorcer la réaction : celle-ci se déclenche et la dissolution est totale. Après une heure de chauffage à reflux, l'excès de chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite et le résidu est fractionné. Sont recueillis 9 g d'un liquide qui passe incolore mais qui rosit instantanément. $E_{30} = 158^\circ$. Rdt p. 100 = 81.

Méthoxy-5 thénamide-2 (XIII) $C_6H_7O_2NS$. — 9 g de chlorure d'acide sont dissous dans 150 ml d'éther anhydre et la solution traitée par un courant d'ammoniac sec. Il y a une précipitation abondante de chlorure d'ammonium et de l'amide qui est peu soluble. Le mélange hétérogène est essoré. Le filtrat est de nouveau traité par de l'ammoniac pour s'assurer qu'il ne précipite plus. Le solide obtenu après essorage, est lavé à l'éther, puis repris par 60 ml d'eau et bien agité. Il est essoré de nouveau et séché au dessiccateur. Le produit est purifié soit par sublimation à $130^\circ/0,01$ mm, soit par cristallisation dans de l'éthanol. Rdt p. 100 = 90. $F = 163^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 45,84 ; H, 4,49 ; N, 8,91. — *Tr.* : C, 46,16 ; H, 4,52 ; N, 8,90.

Méthoxy-5 cyano-2 thiofène (XIV) C_6H_5ONS . — Dans un ballon à trois tubulures équipé avec un réfrigérant, un agitateur mécanique et une ampoule à brome sont placés 26 g (0,166 mole) de méthoxy-5 thénamide-2 et 150 ml de pyridine sèche (la dissolution n'est pas complète). 25,4 g (0,166 mole) d'oxychlorure de phosphore sont ajoutés goutte à goutte ; la température s'élève jusqu'à 42° et se maintient à ce niveau tout le temps de l'addition soit 30 minutes. Celle-ci terminée, l'agitation est continuée pendant deux heures à température ambiante. De la glace pilée est ajoutée, puis de l'acide chlorhydrique, jusqu'à pH 1. La phase organique est extraite avec de l'éther. La phase étherée est lavée une fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et deux fois avec de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu, distillé, fournit 17,5 g d'un liquide incolore. Rdt p. 100 = 75 ; $E_{14} = 122^\circ$; $F = 12^\circ$; $n_D^{18} = 1,5681$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,74 ; H, 3,63 ; N, 10,07. — *Tr.* : C, 51,76 ; H, 3,93 ; N, 10,13.

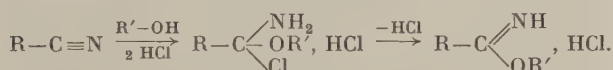
(*) Tous les points de fusion sont pris par projection au bloc Maquenne.

CHAPITRE III

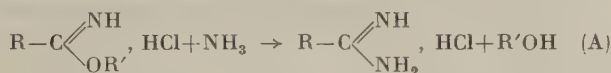
AMIDINES

a) **Rappel de la réaction de Pinner.** — Pinner ⁽⁴³⁾ accorde à presque tous les nitriles la possibilité de fixer simultanément l'alcool et le gaz chlorhydrique (ou bromhydrique) pour donner des sels d'iminoesters.

Deux molécules d'hydracide et une d'alcool se fixent sur une molécule de nitrile en formant un produit intermédiaire instable qui, par perte d'une molécule d'hydracide conduit au chlorhydrate (par exemple) d'iminoester :

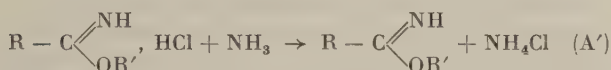


Ce dernier, traité par une solution alcoolique d'ammoniac, conduit au chlorhydrate d'amidine, selon l'équation globale (A) :

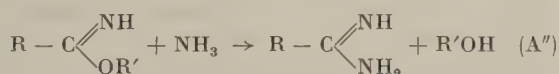


Pinner explique ainsi cette réaction :

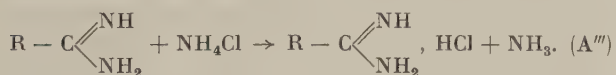
— dans un premier temps (A'), l'ammoniac déplace l'iminoester de son sel :



puis, dans un second temps, réagit sur l'iminoester base pour donner l'amidine base (A'') :



— enfin, le chlorure d'ammonium, formé au cours du premier temps A', agit sur celle-ci pour en former le chlorhydrate selon (A''') :



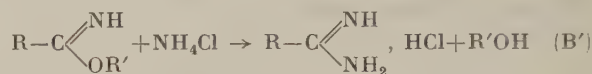
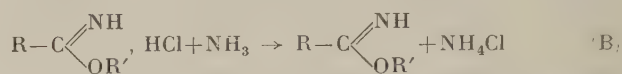
Par la suite, cet auteur a constaté que la solution alcoolique d'ammoniac est sans action, même à 100°, sur l'iminobenzoate de butyle ⁽⁴⁴⁾, ce qui vient à l'encontre du mécanisme proposé.

Knorr ⁽⁴⁵⁾, enfin, constatant le même fait avec le

composé $\text{CH}_3-\text{S}-\text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \diagdown \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ a proposé le méca-

nisme suivant pour la genèse des amidines à partir des iminoesters : la réaction se développe en deux étapes :

— dans un premier temps (B) identique à (A'), l'ammoniac déplace l'iminoester de son chlorhydrate avec formation de chlorure d'ammonium, et c'est ce dernier qui, dans un second temps (B'), réagit sur l'iminoester base pour conduire au chlorhydrate d'amidine :



b) **Préparation des iminoesters bases.** — Nous avons pensé que les deux réactions (B) et (B') ne se développaient peut-être pas avec une égale facilité, (B) devant être, *a priori*, beaucoup plus aisée que (B'). En particulier, en abaissant la température d'action de l'ammoniac, la réaction pouvait se limiter uniquement à (B) avec formation du seul iminoester base.

L'expérience a vérifié cette hypothèse : en faisant barboter un courant d'ammoniac sec dans une suspension alcoolique de chlorhydrate d'iminoester refroidie à — 15°, le sel disparaît alors que précipite du chlorure d'ammonium. Après addition d'eau, qui dissout ce dernier, l'iminoester base se sépare sous forme solide ou liquide selon les cas et peut être facilement recueilli suivant les techniques habituelles. Les bases ainsi obtenues sont suffisamment stables pour être distillées sans décomposition.

Plusieurs méthodes ont été jusqu'alors données pour isoler ces bases. Elles utilisent le carbonate de potassium en milieux aqueux ⁽⁴⁶⁾, en milieu étheré ⁽⁴⁷⁾ ou bien la soude et la potasse ⁽⁴⁸⁾ pour les libérer de leurs sels. Or, on sait que les chlorhydrates d'iminoesters sont très hygroscopiques. L'utilisation d'un milieu alcalin aqueux peut provoquer l'hydrolyse du chlor-

⁽⁴³⁾ A. PINNER, *Die Imidoäther und ihre Derivate*, Oppenheim, 1892, Berlin.

⁽⁴⁴⁾ A. PINNER et F. KLEIN, *Ber.*, 1878, **11**, 6.

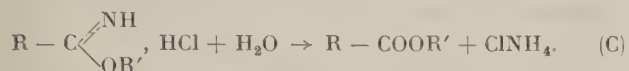
⁽⁴⁵⁾ A. KNORR, *Ber.*, 1917, **50**, 229.

⁽⁴⁶⁾ GLICKMAN et COPE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1019.

⁽⁴⁷⁾ McELVAIN et STEVENS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2663.

⁽⁴⁸⁾ P. DOUGLAS, *Ber.*, 1892, **25**, 1311.

hydrate simultanément à la libération de la base, suivant (C) et par suite conduire à un mélange d'ester et d'iminoester, produits, qui dans le cas de liquides, ont des points d'ébullition très voisins et, par conséquent, sont difficilement séparables :



Quant aux bases fortes telles que la soude ou la potasse, elles conduisent quelquefois à des décompositions de l'iminoester formé ⁽⁴⁹⁾.

L'utilisation de l'ammoniac à basse température et en milieu alcool-éther ou éther seul, peut palier ces inconvénients. De plus, il est possible d'isoler la base dans le cas où le chlorhydrate d'iminoester s'est formé mais est difficilement cristallisable.

Dernièrement, des auteurs ⁽⁵⁰⁾ décrivent une méthode de préparation des iminoesters par addition directe de l'alcool sur le nitrile en présence d'un catalyseur basique (méthylate de sodium). Mais les auteurs eux-mêmes reconnaissent que leur méthode ne peut être utilisée dans les cas où le nitrile possède : un hydrogène actif en α , des substituants sensibles aux réactifs alcalins, des substituants électrophiles, des substituants volumineux.

c) **Préparation de quelques iminothénoates.** — La méthode de Pinner appliquée au cyano-2 thiofène (III), au nitro-4 cyano-2 thiofène (IV), au nitro-5 cyano-2 thiofène (V), au chloro-5 cyano-2 thiofène (IX) et au méthoxy-5 cyano-2 thiofène (XIV), nous a fourni normalement les chlorhydrates d'iminoesters méthyliques et éthyliques correspondants (XV à XXIV), dont les bases (XXV à XXXIII) ont été libérées sans difficulté par action de l'ammoniac à basse température (tableau II).

d) **Préparation d'amidines thioféniques.** — Par ébullition à reflux avec un sel d'ammonium, les solutions alcooliques de ces iminothénoates conduisent normalement à des sels d'amidines non substituées. Avec le benzènesulfonate d'ammonium, nous avons obtenu les benzènesulfonates de : thénamidine-2 (XXXIV) déjà décrit ⁽⁵¹⁾, nitro-4 thénamidine-2 (XXXV), nitro-5 thénamidine-2 (XXXVI), chloro-5 thénamidine-2 (XXXVII) et méthoxy-5 thénamidine-2 (XXXVIII).

De façon analogue, nous pensions obtenir, par ébullition, des iminoesters bases avec du benzènesulfonate d'anilinium, les sels correspondants des thénamidines-2 N-phénylées. Des essais, tentés avec le nitro-4 iminothénoate d'éthyle, le nitro-5 iminothénoate d'éthyle et le méthoxy-5 iminothénoate d'éthyle, ne nous ont pas donné les produits attendus.

TABLEAU II

	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} - \text{C} \equiv \text{N}$	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{OR}, \text{HCl} \end{array}$		$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{OR} \end{array}$		$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \end{array}$
		R = CH ₃	R = C ₂ H ₅	R = CH ₃	R = C ₂ H ₅	
$\begin{array}{l} R_1 = \text{H} \\ R_2 = \text{H} \end{array}$	III	XV	XVI	XXV	XXVI	XXXIV
$\begin{array}{l} R_1 = \text{H} \\ R_2 = \text{NO}_2 \end{array}$	IV	XVII	XVIII	XXVII	XXVIII	XXXV
$\begin{array}{l} R_1 = \text{NO}_2 \\ R_2 = \text{H} \end{array}$	V	XIX	XX	XXIX	XXX	XXXVI
$\begin{array}{l} R_1 = \text{Cl} \\ R_2 = \text{H} \end{array}$	IX	XXI	XXII	XXXI	XXXII	XXXVII
$\begin{array}{l} R_1 = \text{OCH}_3 \\ R_2 = \text{H} \end{array}$	XIV	XXIII	XXIV		XXXIII	XXXVIII

⁽⁴⁹⁾ McELVAIN et SCHROEDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 43.

⁽⁵⁰⁾ F. C. SCHAEFFER et G. A. PETERS, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 412.

⁽⁵¹⁾ K. FREUDENBERG, H. EICHEL et F. LEUTERT, *Ber.*, 1932, **65**, 1183.

Partie expérimentale

Chlorhydrates d'iminoesters. — Le mode de préparation étant identique pour tous les chlorhydrates d'iminoesters de cette série, nous donnerons un mode opératoire général. Les variantes qui ont pu être apportées à la technique décrite seront indiquées avec les constantes de chaque produit.

Le mélange d'une molécule de nitrile et de deux molécules d'alcool anhydre est refroidi aux environs de 0°. Il est saturé par un courant d'acide chlorhydrique sec. Après saturation et repos d'une heure, il y a cristallisation. Le mélange est essoré rapidement; les cristaux sont rincés abondamment à l'éther anhydre qui enlève toute trace de nitrile de départ et une partie du gaz chlorhydrique en excès. Après dessiccation, le produit est pur et peut être utilisé tel quel pour la libération de la base. Il est purifié pour analyse par dissolution dans du méthanol à froid, suivie de précipitation par addition d'éther. Les rendements oscillent entre 85 et 95 p. 100. Les points de fusion indiqués sont pris par projection; ce sont tous des points de décomposition.

Chlorhydrate d'iminothénoate-2 de méthyle (xv) C_6H_8NOSCl . — Rdt p. 100 = 92; solide blanc; $F = 173^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,51; H, 4,50; N, 12,58. — Tr. : C, 40,60; H, 4,78; N, 12,43.

Chlorhydrate d'iminothénoate-2 d'éthyle (xvi) $C_7H_{10}NOSCl$. — Rdt p. 100 = 90; cristaux blancs; $F = 178^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 43,86; H, 5,26; N, 7,31. — Tr. : C, 43,90; H, 6,02; N, 7,55.

Ce produit a déjà été décrit par Freudenberg et coll. ⁽⁵¹⁾.

Chlorhydrate de nitro-4 iminothénoate-2 de méthyle (xvii) $C_6H_7N_2O_3SCl$. — Rdt p. 100 = 95; $F = 177^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 32,36; H, 3,32; N, 12,58; S, 14,41. — Tr. : C, 32,12; H, 3,72; N, 12,45; S, 14,97.

Chlorhydrate de nitro-4 iminothénoate d'éthyle (xviii) $C_7H_9N_2O_3SCl$. — La quantité d'alcool nécessaire pour la dissolution à 0° du nitrile est supérieure à la quantité théorique. Rdt p. 100 = 80; $F = 180^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 35,50; H, 3,80; N, 11,82; S, 13,55. — Tr. : C, 35,75; H, 4,20; N, 11,32; S, 13,94.

Chlorhydrate de nitro-5 iminothénoate-2 de méthyle (xix) $C_6H_7N_2O_3SCl$. — Le nitro-5 cyano-2

thiofène n'étant pas soluble dans la quantité théorique d'alcool, celle-ci est augmentée jusqu'à dissolution complète du nitrile à 0°. Rdt p. 100 = 93; $F = 170^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 32,36; H, 3,32; N, 12,58. — Tr. : C, 32,51; H, 3,33; N, 11,88.

Chlorhydrate de nitro-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xx) $C_7H_9N_2O_3SCl$. — Le nitrile est dissous dans quatre fois la quantité théorique d'alcool. Rdt p. 100 = 89; $F = 152^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 35,50; H, 3,80; N, 11,82. — Tr. : C, 35,86; H, 4,06; N, 12,01.

Chlorhydrate de chloro-5 iminothénoate-2 de méthyle (xxi) $C_6H_7NOSCl_2$. — Rdt p. 100 = 92; $F = 175^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 33,97; H, 3,33; N, 6,61; S, 15,12. — Tr. : C, 34,04; H, 3,43; N, 6,58; S, 15,64.

Chlorhydrate de chloro-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xxii) $C_7H_9NOSCl_2$. — Rdt p. 100 = 90; $F = 174^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 37,18; H, 4,01; N, 6,20; S, 14,18. — Tr. : C, 37,64; H, 4,26; N, 6,34; S, 14,69.

Chlorhydrate de méthoxy-5 iminothénoate-2 de méthyle (xxiii) $C_7H_{10}NO_2SCl$. — Le méthoxy-5 cyano-2 thiofène est soluble dans la quantité d'alcool indiquée, mais le passage de l'acide chlorhydrique dans le mélange refroidi provoque une cristallisation. Il ne s'agit pas seulement de formation du chlorhydrate d'iminoester; en fait, il y a aussi cristallisation du nitrile ($F = 12^\circ$). Dans ce cas, pour la préparation du chlorhydrate d'iminoester, le mélange n'est pas refroidi. Un peu d'éther est ajouté pour favoriser la cristallisation du sel. Après 24 heures, les cristaux sont essorés. Rdt p. 100 = 80; $F = 179^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,48; H, 4,84; N, 6,74. — Tr. : C, 40,12; H, 5,17; N, 6,69.

Chlorhydrate de méthoxy-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xxiv) $C_8H_{12}NO_2SCl$. — Rdt p. 100 = 86; $F = 160^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 43,34; H, 5,46; N, 6,32. — Tr. : C, 43,57; H, 6,25; N, 6,26.

Passage aux iminoesters bases. — Le chlorhydrate d'iminoester obtenu à l'état cristallisé est mis en suspension dans une petite quantité de l'alcool correspondant. La suspension est refroidie aux environs de -15° .

On fait barboter lentement un courant d'ammoniac sec de façon à ce que la température ne dépasse pas -4° . Au bout d'un certain temps, il y a dissolution totale, puis apparition d'autres cristaux (si l'iminoester formé est cristallisé et peu soluble). Quand un pH franchement alcalin est atteint, le tout est versé dans de l'eau. Si l'iminoester est solide, il est essoré, rincé à l'eau, séché et cristallisé dans un solvant approprié. Si l'iminoester est un liquide, il est extrait avec de l'éther. La phase étherée, séchée sur sulfate de sodium, est évaporée et l'huile résiduelle est distillée.

Ce mode opératoire est valable pour des quantités de l'ordre de 1 à 5 g; pour des quantités plus importantes, il est bon d'agiter le mélange pour que la température de -15° soit uniforme dans toute la suspension.

Iminothénoate-2 de méthyle (xxv) C_6H_7NOS . — 2,171 g de chlorhydrate d'iminothénoate-2 de méthyle en suspension dans 4 ml de méthanol sont traités par l'ammoniac à froid. Rdt p. 100 = 71; $E_{13} = 95^{\circ}5$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,03; H, 5,00; N, 9,92. — Tr. : C, 51,70; H, 5,30; N, 10,07.

Iminothénoate-2 d'éthyle (xxvi) C_7H_9NOS . — Produit déjà décrit ⁽⁴⁸⁾ sans constantes ni rendement.

2,2 g sont obtenus à partir de 4 g (0,0208 mole) de chlorhydrate d'iminothénoate-2 d'éthyle. Rdt p. 100 = 70; $E_{11} = 101^{\circ}$; $n_D^{170} = 1,5507$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,16; H, 5,84; N, 9,03. — Tr. : C, 54,22; H, 6,01; N, 9,23.

Nitro-4 iminothénoate-2 de méthyle (xxvii) $C_6H_6O_3N_2S$. — A partir de 1,090 g de chlorhydrate de nitro-4 iminothénoate-2 de méthyle en suspension dans 10 ml de méthanol absolu. Rdt p. 100 = 90; $F = 105^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 38,70; H, 3,25; N, 15,05; S, 17,23. — Tr. : C, 38,53; H, 3,45; N, 15,30; S, 17,35.

Nitro-4 iminothénoate-2 d'éthyle (xxviii) $C_7H_8O_3N_2S$. — A partir de 1,316 g de chlorhydrate de nitro-4 iminothénoate-2 d'éthyle en suspension dans 10 ml d'éthanol absolu. Rdt p. 100 = 90; $F = 108^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,99; H, 4,03; N, 14,00; S, 16,01. — Tr. : C, 42,40; H, 4,43; N, 15,00; S, 16,36.

Nitro-5 iminothénoate-2 de méthyle (xxix) $C_6H_6O_3N_2S$. — A partir de 1,190 g de chlorhydrate de nitro-5 iminothénoate-2 de méthyle en suspension dans 5 ml de méthanol absolu. Rdt p. 100 = 83; $F = 75^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 38,70; H, 3,25; N, 15,05. — Tr. : C, 38,99; H, 3,70; N, 13,25.

Nitro-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xxx) $C_7H_8O_3N_2S$. — A partir de 1,06 g de chlorhydrate de nitro-5 iminothénoate-2 d'éthyle en suspension dans 6 ml d'éthanol absolu. Rdt p. 100 = 95; $F = 104^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,99; H, 4,03; N, 14,00. — Tr. : C, 42,46; H, 4,35; N, 14,10.

Chloro-5 iminothénoate-2 de méthyle (xxxi) C_6H_6ONClS . — A partir de 5,229 g de chlorhydrate de chloro-5 iminothénoate-2 de méthyle en suspension dans 20 ml de méthanol absolu. Rdt p. 100 = 80; $E_{12} = 113^{\circ}$; $n_D^{170} = 1,5829$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,02; H, 3,45; N, 7,98; Cl, 20,19. — Tr. : C, 40,93; H, 3,77; N, 7,92; Cl, 19,76.

Chloro-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xxxii) C_7H_8ONClS . — A partir de 9,651 g de chlorhydrate de chloro-5 iminothénoate-2 d'éthyle en suspension dans 20 ml d'éthanol absolu. Rdt p. 100 = 80; $E_{13} = 122^{\circ}$; $n_D^{150} = 1,5647$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 44,33; H, 4,25; N, 7,38. — Tr. : C, 43,58; H, 4,53; N, 7,37.

Méthoxy-5 iminothénoate-2 d'éthyle (xxxiii) $C_8H_{11}O_2NS$. — A partir de 4,9 g de chlorhydrate de méthoxy-5 iminothénoate-2 d'éthyle en suspension dans 10 ml de méthanol absolu. Rdt p. 100 = 70; $E_{12} = 152^{\circ}$; $n_D^{230} = 1,5519$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,88; H, 5,99; N, 7,56. — Tr. : C, 52,04; H, 6,03; N, 7,61.

Obtention des amidines primaires (à l'état de benzènesulfonate). — Le mélange de quantités équimoléculaires de benzènesulfonate d'ammonium et d'iminoester est chauffé à reflux pendant une heure en solution alcoolique. En général, le sel d'amidine cristallise en partie par refroidissement. Il est essoré. Les eaux mères évaporées à sec donnent un deuxième jet presque pur.

Benzènesulfonate de thénamidine-2 (xxxiv) $C_{11}H_{12}O_3N_2S_2$. — Rdt p. 100 = 83; $F = 110^{\circ}$ (méthyl-éthylcétone).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 46,50; H, 4,22; N, 9,85. — Tr. : C, 46,60; H, 4,56; N, 9,52.

Produit déjà décrit à l'état de chlorhydrate par Freudenberg et coll. ⁽⁵¹⁾.

Benzènesulfonate de nitro-4 thénamidine-2 (xxxv) $C_{11}H_{11}O_5N_3S_2$. — Rdt p. 100 = 90; $F = 217^{\circ}$ (méthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,12; H, 3,48; N, 12,76; S, 19,47. — Tr. : C, 40,52; H, 4,0; N, 12,99; S, 19,81.

Benzènesulfonate de nitro-5 thénamidine-2
(xxxvi) $C_{11}H_{11}O_5N_3S_2$. — Rdt p. 100 = 90 ; F = 237°
(méthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,12 ; H, 3,48 ; N, 12,76 ; S, 19,47. — Tr. : C, 40,32 ; H, 3,58 ; N, 13,11 ; S, 19,72.

Benzènesulfonate de chloro-5 thénamidine-2
(xxxvii) $C_{11}H_{11}O_3N_2ClS_2$. — Rdt p. 100 = 85 ; F = 196°
(méthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,44 ; H, 3,44 ; N, 8,79 ; S, 20,40. — Tr. : C, 41,37 ; H, 3,53 ; N, 9,75 ; S, 20,30.

Benzènesulfonate de méthoxy-5 thénamidine-2
(xxxviii) $C_{14}H_{14}O_4N_2S_2$. — Rdt p. 100 = 95 ; F = 180°
(méthyléthylcétone).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 45,84 ; H, 4,48 ; N, 8,91. — Tr. : C, 45,50 ; H, 4,55 ; N, 8,99.

CHAPITRE IV

THIOAMIDES

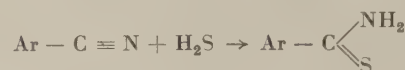
Une nouvelle voie d'accès aux amidines monosubstituées par action des amines sur les iodométhylates des thioamides (iodhydrates de S-méthyl-iso-thioamides) a été décrit récemment ⁽⁵²⁾. La réaction qui se développe selon :



nous a conduit, avec l'aniline et les iodométhylates de quelques thioamides thioféniques, aux amidines N-phénylées que nous n'avons pu obtenir par action du benzènesulfonate d'anilinium sur les iminothéoates.

Nous avons donc préparé quelques thiényl-thio-carbonamides-2, composés qui, par ailleurs, pouvaient présenter une activité antituberculeuse, à l'instar

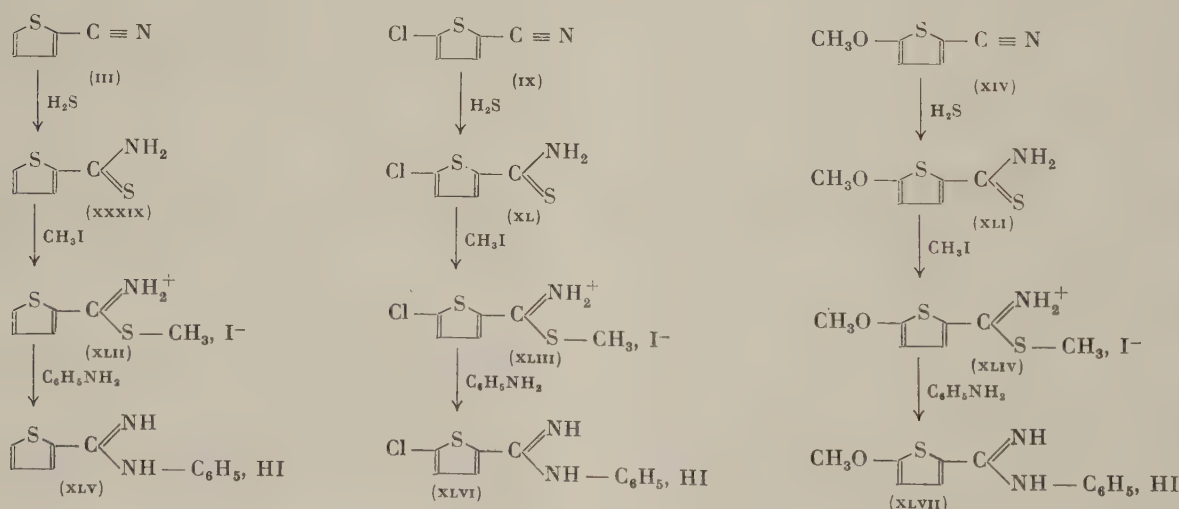
des thioamides de série pyridinique. L'addition de l'hydrogène sulfuré sur les nitriles aromatiques, mode classique de formation des thioamides :



se fait en présence de catalyseurs basiques tels que l'ammoniac, les sulfhydrates de potassium ou de sodium, l'éthylate de sodium, ou même certaines amines.

Fairfull et coll. ⁽⁵³⁾ ont montré que cette addition est réalisée avec une facilité remarquable en solution pyridinique en présence d'une base forte telle que la triéthylamine. Cette technique, appliquée au cyano-2 thiofène (iii), au chloro-5 cyano-2 thiofène (ix) et au

TABLEAU III



⁽⁵²⁾ P. REYNAUD, R. C. MOREAU et NGUYEN HONG THU, *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **253**, 2540.

⁽⁵³⁾ E. S. FAIRFULL, J. L. LOWE et D. A. PEAK, *J. Chem. Soc.* 1952, 742.

méthoxy-5 cyano-2 thiofène (xiv), nous a permis de préparer les thioamides correspondants avec de bons rendements.

Par contre, les nitro-4 et nitro-5 cyano-2 thiofène (iv et v) ne nous ont pas fourni de thioamides. Il est probable que l'hydrogène sulfuré réduit les groupements nitro en groupements amino, ce que nous n'avons pu vérifier, n'ayant pas réussi à mettre en évidence la formation d'amino-4 ou d'amino-5 thiényl-2 thiocarbonamides-2.

Partie expérimentale

PRÉPARATION DES THIOAMIDES

Le nitrile (1 mole) est dissous dans son poids de pyridine sèche (plus si le nitrile est peu soluble). Après addition d'une molécule de triéthylamine, le mélange est traité par un courant d'hydrogène sulfuré sec pendant 2 à 4 heures. Après repos de 24 heures le mélange est versé dans l'eau; le thioamide précipite; il est essoré et séché.

Thiényl thiocarbonamide-2 (xxxix) $C_5H_5NS_2$. — Rdt p. 100 = 98; F = 108° (benzène).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,92; H, 3,51; N, 9,78. — Tr. : C, 42,09; H, 3,53; N, 9,68.

Chloro-5 thiényl thiocarbonamide-2 (xl) $C_5H_4NClS_2$. — Rdt p. 100 = 80; F = 192° (benzène).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 33,79; H, 2,26; N, 7,87. — Tr. : C, 33,89; H, 2,64; N, 7,84.

Méthoxy-5 thiényl thiocarbonamide-2 (xli) $C_6H_7ONS_2$. — Rdt p. 100 = 98; F = 153° (éthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,59; H, 4,08; N, 8,09. — Tr. : C, 41,87; H, 4,44; N, 8,08.

Iodométhylates des thioamides. — Le thioamide est dissous dans de l'acétone sèche puis la quantité théorique d'iodure de méthyle est ajoutée. Le sel d'onium commence à précipiter peu de temps après le mélange des produits. Après repos de 24 heures, les cristaux formés sont recueillis et essorés.

Ces produits sont sensibles à l'eau et au chauffage : il est donc difficile de les cristalliser. Envoyés tels quels à l'analyse, ils correspondent à des produits sensiblement purs.

Iodométhylate de thiényl thiocarbonamide-2 (xlii) $C_6H_8INS_2$. — Rdt p. 100 = 95; F = 206°. Cristaux jaunes.

Les thiényl-thiocarbonamide-2 (xxxix), chloro-5 thiényl-thiocarbonamide-2 (xl) et méthoxy-5 thiényl-thiocarbonamide-2 (xli) que nous avons préparés fixent sans difficulté l'iodure de méthyle en donnant les iodométhylates xlii à xlv.

Ces sels, par chauffage à reflux avec de l'aniline et en solution alcoolique, sont transformés respectivement en iodhydrates de N-phénylthénamidine-2 (xlv), de N-phényl chloro-5 thénamidine-2 (xlvi) et de N-phényl méthoxy-5 thénamidine-2 (xlvii).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 25,27; H, 2,83; N, 4,92. — Tr. : C, 25,77; H, 3,27; N, 4,88.

Iodométhylate de chloro-5 thiényl thiocarbonamide-2 (xliii) $C_6H_7ClIS_2N$. — Rdt p. 100 = 90; F = 195°. Cristaux jaunes.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 22,55; H, 2,21; N, 4,39. — Tr. : C, 22,39; H, 2,59; N, 4,28.

Iodométhylate de méthoxy-5 thiényl thiocarbonamide-2 (xliv) $C_7H_{10}OINS_2$. — Rdt p. 100 = 93; F = 195°. Cristaux jaunes.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 26,67; H, 3,20; N, 4,45. — Tr. : C, 26,88; H, 3,55; N, 4,60.

Iodhydrates de thénamidines-2 N-phénylées. — Une molécule d'iodométhylate de thiocarbonamide, dissoute dans la quantité nécessaire d'éthanol, est chauffée à reflux 6 heures avec une molécule d'aniline. Il y a élimination de mercaptan. Le sel d'amidine ne cristallise que très partiellement, par refroidissement. Le solvant est éliminé jusqu'à siccité. Le rendement en produit brut est quantitatif, mais il y a des pertes à la cristallisation.

Iodhydrate de N-phényl thénamidine-2 (xlv) $C_{11}H_{10}IN_2S$. — F = 197°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,13; H, 3,05; N, 8,51. — Tr. : C, 40,55; H, 4,17; N, 8,60.

Iodhydrate de N-phényl chloro-5 thénamidine-2 (xlvi) $C_{11}H_{10}ClIN_2S$. — F = 174°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 36,23; H, 2,76; N, 7,69. — Tr. : C, 35,61; H, 3,48; N, 7,83.

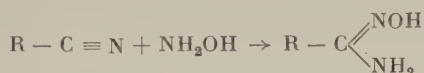
Iodhydrate de N-phényl méthoxy-5 thénamidine-2 (xlvii) $C_{12}H_{13}ION_2S$. — F = 199°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,01; H, 3,64; N, 7,78. — Tr. : C, 40,72; H, 4,56; N, 8,12.

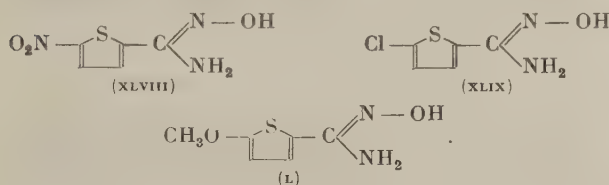
CHAPITRE V

AMIDOXIMES

L'addition d'une molécule d'hydroxylamine aux nitriles conduit aux amidoximes suivant le schéma :



Nous avons utilisé la méthode de Tiemann et Kruger ⁽⁵⁴⁾ et ⁽⁵⁵⁾, qui consiste à libérer l'hydroxylamine de son chlorhydrate par action du carbonate de sodium, ce qui permet sa réaction ultérieure avec le nitrile en milieu hydroalcoolique, vers 80°. Par chauffage de quantités équimoléculaires de nitrile, de chlorhydrate d'hydroxylamine et de carbonate de sodium, nous avons obtenu, avec des rendements de 65 à 95 p. 100, les nitro-5 thiénylamidoxime-2 (XLVIII), chloro-5 thiénylamidoxime-2 (XLIX) et méthoxy-5 thiénylamidoxime-2 (L).



Préparation des thénamidoximes-2. — Des quantités équimoléculaires de chlorhydrate d'hydroxylamine et de carbonate de sodium dissoutes dans la quantité nécessaire d'eau distillée, sont ajoutées à la quantité équimoléculaire de nitrile. Le mélange est chauffé

aux environs de 50° et additionné d'éthanol jusqu'à homogénéisation. La réaction est complétée par chauffage à reflux pendant une heure. Au refroidissement, l'amidoxime cristallise; elle est essorée et rincée à l'eau. Le filtrat concentré abandonne par refroidissement d'autres cristaux. Ces amidoximes se présentent sous forme d'aiguilles solubles dans l'alcool. Elles sont purifiées par cristallisation dans de l'eau ou par sublimation.

Nitro-5 thénamidoxime-2 (XLVIII) $C_5H_4O_3N_3S$. — Rdt p. 100 = 65; F = 182°. Aiguilles jaunes.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 32,08; H, 2,70; N, 22,45. — Tr. : p. 100 : C, 32,69; H, 3,01; N, 22,90.

Chloro-5 thénamidoxime-2 (XLIX) $C_5H_5O_2ClN_2S$. — Rdt p. 100 = 85; F = 133°. Aiguilles blanches.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 34,00; H, 2,83; N, 15,86; S, 18,15. — Tr. : C, 33,96; H, 2,99; N, 15,68; S, 18,08.

Méthoxy-5 thénamidoxime-2 (L) $C_6H_8O_2N_2S$. — Rdt p. 100 = 85; F = 105°. Aiguilles blanches. Le produit s'altère rapidement et ne peut être conservé.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,85; H, 4,69; N, 16,28. — Tr. : C, 41,37; H, 5,60; N, 16,01.

DEUXIÈME PARTIE

DÉRIVÉS DE L'ACIDE (THIÉNYL-2) ACÉTIQUE SUBSTITUÉS EN 5

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DES (THIÉNYL-2) ACÉTONITRILES

Pour la préparation des amidines et amidoximes homologues supérieures de celles décrites dans la première partie de ce travail, il nous a fallu d'abord synthétiser certains nitriles qui nous servent de matières de départ.

Le (thiényl-2) acétonitrile (I) est préparé par cyanuration en milieu hydroacétonique du chlorométhyl-2 thiofène (II) d'après Cagniant ⁽⁵⁶⁾. Il existe différentes méthodes pour la chlorométhylation du thiofène, parmi lesquelles nous avons choisi celle décrite par

⁽⁵⁴⁾ F. TIEMANN, *Ber.*, 1884, **17**, 126.

⁽⁵⁵⁾ F. TIEMANN et P. KRUGER, *Ber.*, 1884, **17**, 1685.

⁽⁵⁶⁾ P. CAGNIANT, *Bull. Soc. Chim.*, 1949, **16**, 847.

Organic Syntheses ⁽⁵⁷⁾, laquelle nous a donné le plus de satisfaction.

Le chloro-2 thiofène est chlorométhylé selon une technique identique à celle utilisée dans le cas du thiofène. Le chloro-5 chlorométhyl-2 thiofène (iii) réagit avec le cyanure de sodium en milieu hydroacétonique pour donner le (chloro-5 thiényl-2) acétonitrile (iv) ⁽⁵⁸⁾. Les auteurs qui décrivent la préparation de ce produit ont noté la formation d'une quantité importante de résines, dues certainement à l'instabilité du (chloro-5 thiényl-2) acétonitrile. Nous avons observé que l'abaissement de la température et la diminution de la durée du chauffage permettent de modérer la formation de résines et, par suite, d'augmenter le rendement.

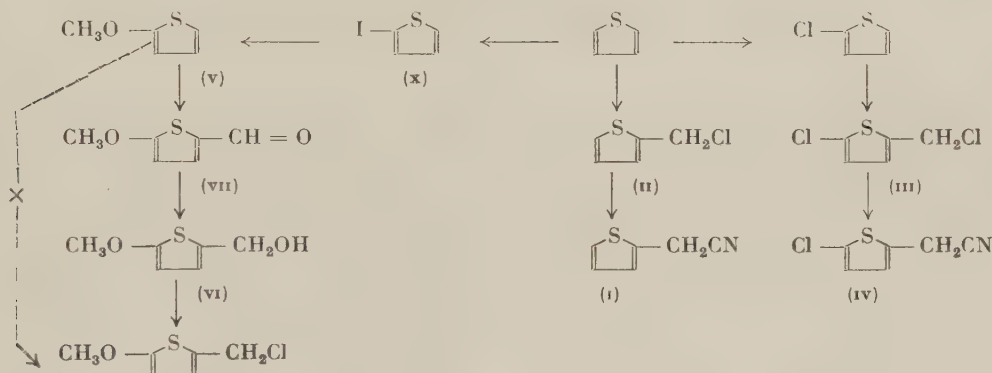
La chlorométhylation du méthoxy-2 thiofène (v) selon une méthode identique à celle décrite par R. Quelet ⁽⁵⁹⁾ pour la chlorométhylation de l'anisole ne nous a pas donné de résultats positifs. Le méthoxy-2 thiofène de départ n'est pas récupéré et l'huile obtenue après traitement approprié se décompose à la distillation,

ou bien ne donne pas, avec le cyanure de sodium en milieu hydroacétonique, le (méthoxy-5 thiényl-2) acétonitrile attendu. Cet échec rejoint une observation de Sicé ⁽⁴¹⁾, constatant que le méthoxy-2 thiofène ne peut être ni chlorométhylé, ni sulfoné ; il donne comme explication l'instabilité des produits formés vis-à-vis du milieu réactionnel acide.

Nous avons alors cherché à obtenir ce dérivé par action du chlorure de thionyle en milieu pyridinique (méthode de Darzens ⁽⁶⁰⁾) sur le méthoxy-5 hydroxyméthyl-2 thiofène (vi), obtenu par réduction au borohydrure de potassium du méthoxy-5 thénaldéhyde-2 (vii) ⁽⁴¹⁾. Ces essais se sont également révélés infructueux.

Nous avons enfin pensé obtenir le (méthoxy-5 thiényl-2) acétonitrile par action du cyanure de sodium sur le tosylate du méthoxy-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. L'action du chlorure de tosyloxy sur l'alcool en milieu pyridinique ne nous a pas conduit au dérivé attendu.

TABLEAU IV



Partie expérimentale

(Chloro-5 thiényl-2) acétonitrile (iv) C₆H₄ClNS. —

Le chloro-5 chlorométhyl-2 thiofène, 21,5 g (0,128 mole) dissous dans 75 ml d'acétone, est additionné d'une solution de 6,86 g (0,140 mole) de cyanure de sodium dans 40 ml d'eau. Le mélange est maintenu à 50° pendant 4 heures sous bonne agitation. De l'eau y est ensuite ajoutée, l'huile décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. La phase organique est lavée une fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'huile est fractionnée. La première distillation donne un liquide un peu jaune E₁₅ = 127°-

133°. Une seconde distillation livre un produit incolore E₁₅ = 130°. Rdt p. 100 = 65 ; n_D^{19°} = 1,5568.

Le produit est peu stable.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 45,71 ; H, 2,56. — Tr. : C, 45,46 ; H, 2,89.

Essais de chlorométhylation du méthoxy-2 thiofène. — Un courant d'acide chlorhydrique est fait barboter dans un mélange de 5 g (0,0438 mole) de méthoxy-2 thiofène et de 10 ml d'aldéhyde formique

⁽⁵⁷⁾ *Organic Syntheses*, Collective volume III, 197.

⁽⁵⁸⁾ T. L. CAIRNS et B. MCKUSICK, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 790.

⁽⁵⁹⁾ R. QUELET, *C. R. Acad. Sci.*, 1934, **198**, 102.

⁽⁶⁰⁾ G. DARZENS, *C. R. Acad. Sci.*, 1911, **152**, 1314.

à 40 p. 100. Le mélange est maintenu à 0° par un bain glace sel. Quand la saturation est atteinte, de l'eau est ajoutée. Elle ne provoque pas de séparation d'huile, mais la formation d'une pâte rose fluide qui est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée rapidement sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé. Les tentatives de distillation sous différentes pressions ont toutes amené une décomposition brutale de l'huile résiduelle. L'essai de passage direct au nitrile sans purification du dérivé chlorométhylé intermédiaire ne conduit à aucun résultat.

Essai de préparation du méthoxy-5 chlorométhyl-2 thiofène à partir du méthoxy-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. — Du chlorure de thionyle (5,47 g, 0,046 mole) dissous dans 20 ml d'éther anhydre est ajouté goutte à goutte à 4,68 g (0,0329 mole) de méthoxy-5 hydroxyméthyl-2 thiofène dans 40 ml d'éther anhydre. Le mélange est agité et refroidi

par un bain de glace-sel et l'addition est faite en maintenant la température entre — 10° et — 5°.

La solution étherée jaune contient un précipité blanc en fin d'addition; elle est agitée pendant 2 heures à — 5°. Il se forme alors une huile résineuse au fond du ballon. La phase étherée est décantée, lavée deux fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et une fois avec de l'eau (neutralité vérifiée). Après dessiccation sur sulfate de sodium le solvant est évaporé. Il laisse un résidu huileux brun d'environ 200 mg de pH acide. A fin d'identification nous avons tenté de condenser ce produit avec de la butoxy-3 propylamine. Après réaction, l'huile est traitée par de l'acide maléique et la phase aqueuse est évaporée à sec. Elle laisse un résidu incristallisable qui ne peut être identifié au maléate de (butoxy-3 propyl) [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine que nous connaissons (quatrième partie).

CHAPITRE II

NITRO-5 HYDROXYMÉTHYL-2 THIOFÈNE

Nous pouvions penser que la nitration du (thiényl-2) acétonitrile (I) nous conduirait au (nitro-5 thiényl-2) acétonitrile et à ce produit seul, car l'effet métadirecteur du groupement — CN est ici atténué par l'interposition du — CH₂ — entre le noyau thiofénique et ce groupement. L'effet inducteur de l'atome de soufre, qui oriente en position ortho, l'emporte, et le groupement nitro entrant doit se fixer en 5.

Dans les conditions expérimentales données par Vogel ⁽⁶¹⁾ pour la nitration du cyanure de benzyle, ou dans des conditions analogues à celles de la nitration du cyano-2 thiofène ⁽⁴⁴⁾, nous avons obtenu des huiles se décomposant à la distillation. Par chromatographie de ces huiles, nous n'avons pu obtenir le produit recherché.

Nous avons alors tenté la synthèse du nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène (IX) qui pourrait nous conduire ensuite au nitrile par réaction avec le cyanure de sodium. Le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène a été obtenu avec un bon rendement par nitration du chlorométhyl-2 thiofène (II). Il a tout d'abord été isolé des huiles de nitration par chromatographie. Cette opération nous a permis de nous assurer de la présence d'un seul isomère. Le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène est isolé par la suite par distillation. La position du groupement

nitro a été déterminée par passage du dérivé chlorométhylé à des dérivés connus. Le passage direct de ce dérivé à un acide par oxydation au permanganate ne nous a pas donné de résultats. L'utilisation de la méthode de Grumaux et Lauth ⁽⁶²⁾ qui consiste à chauffer à l'ébullition un chlorure aryle avec une solution hydroacétique de nitrate de cuivre nous a laissé le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène inchangé. Nous avons alors transformé le dérivé nitrochlorométhylé en nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène (X) par action du formiate de sodium, suivie d'une hydrolyse acide, d'après la méthode utilisée par Snyder ⁽⁶³⁾ pour le nitro-3 hydroxyméthyl-2 thiofène.

L'alcool ainsi obtenu est soumis d'une part à l'oxydation chromique ce qui donne l'acide nitro-5 thénoïque-2 (XI), déjà connu ⁽⁶⁴⁾. D'autre part, l'action du N-bromosuccinimide en présence de carbonate de calcium fournit de l'aldéhyde nitro-5 thénoïque-2 (XII), dérivé également connu ⁽⁶⁵⁾.

Ces deux réactions nous permettent d'attribuer sans ambiguïté la position 5 au groupement nitro dans le nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène et, par suite, dans le dérivé nitrochlorométhylé qui a servi à le préparer.

Pour parfaire la démonstration, nous avons essayé de passer du nitro-5 théonate-2 d'éthyle (XIII) au

⁽⁶¹⁾ A. I. VOGEL, p. 723, Longmans, Green and Co., London, 1948.

⁽⁶²⁾ E. GRUMAUX et C. LAUTH, *Bull. Soc. Chim.*, 1867, **7**, 106.

⁽⁶³⁾ H. R. SNYDER, L. A. CARPINO, J. F. AZACK, Jr. et J. MILLS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 2559.

⁽⁶⁴⁾ I. J. RINKES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1932, **51** (4), 1134.

⁽⁶⁵⁾ T. M. PATRIK, Jr. et Wm. S. EMERSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 1356.

nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène (x) par réduction sélective du groupement ester. Nous avons utilisé pour cela les réactifs qui permettent d'obtenir l'alcool *p*-nitrobenzyle à partir du *p*-nitrobenzoate d'éthyle :

— hydrure double de lithium et d'aluminium en solution étherée à froid, afin de ne pas réduire le groupement nitro, selon Felkin ⁽⁶⁶⁾;

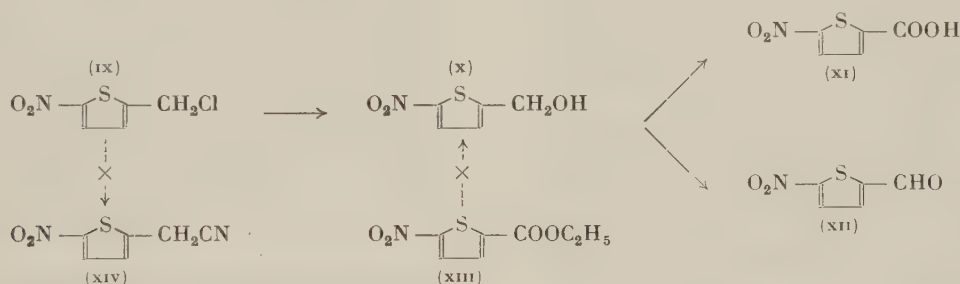
— borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane, selon Paul et Joseph ⁽⁶⁷⁾, qui donne, en série benzénique, un rendement de 86 p. 100 en alcool.

Avec le premier de ces réactifs, nous avons seulement récupéré 66 p. 100 de l'ester inattaqué ; avec le second, la réaction nous a fourni une huile très rouge dans laquelle nous avons pu caractériser l'ester de départ et un peu d'alcool.

La nitration du chlorométhyl-2 thiofène suivie d'hydrolyse semble donc la meilleure voie d'accès au nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. L'action du cyanure de sodium sur le nitro-5 chlorométhyl-2 thio-

fène en milieu hydroacétonique ne nous a pas permis d'obtenir le (nitro-5 thiényl-2) acétonitrile (xiv). La réaction effectuée à diverses températures variant de 65° à — 50° ne nous a conduit à aucun résultat positif. Des traces de nitrile ont pu être cependant décelées par spectrographie I. R. dans le produit d'une opération menée à — 30°. Il n'en reste pas moins que cette technique est inutilisable pour la préparation du dérivé cherché. Ochiai et Yamanaka par ailleurs ⁽⁶⁸⁾ décrivent une méthode de préparation des nitriles à partir de dérivés halogénés. Le remplacement de l'halogène par un groupement sulfonique est réalisé par ébullition avec une solution de sulfite de sodium. La pyrolyse, entre 250° et 300°, du mélange du dérivé sulfoné et de cyanure de potassium, accompagnée d'une distillation sous pression réduite, fournit le nitrile.

L'action de la solution de sulfite sur le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène ne nous a donné que des charbons. Sans doute cet échec est-il attribuable à la très grande sensibilité de tous les dérivés nitrés de série thiofénique aux agents alcalins.



Partie expérimentale

Essais de nitration du (thiényl-2) acétonitrile. —

Dans un ballon à trois cols de 250 ml sont placés 6,15 g de (thiényl-2) acétonitrile dans 12 ml d'anhydride acétique. 4,2 ml d'acide nitrique fumant ($d = 1,51$) sont ajoutés goutte à goutte en maintenant la température entre — 5° et 0°. Quand l'addition est terminée, le ballon est retiré du mélange réfrigérant, la température s'élève. Lorsqu'elle atteint 28°, le mélange est de nouveau refroidi jusqu'à 20°. La réaction est poursuivie pendant trois heures en veillant à maintenir la température entre 20° et 28°. Le mélange est alors versé sur 50 g de glace pilée. Il se sépare une huile brune incristalisable. Elle est extraite à l'éther et la phase étherée est lavée à l'eau puis séchée au sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, l'huile résiduelle est

soumise au fractionnement, au cours duquel elle se décompose brusquement.

Introduction inverse des réactifs. — Dans un ballon équipé avec un agitateur, un thermomètre et une ampoule à brome sont placés 8 ml d'acide nitrique fumant ($d = 1,51$) et 8 ml d'anhydride acétique. 4,5 g de (thiényl-2) acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte en maintenant la température entre 10° et 20°. La réaction est assez vive et le mélange brunit. Quand l'addition est terminée, la réaction est poursuivie en veillant à ce que la température ne dépasse pas 30°. Il est pour cela nécessaire de refroidir de temps à autre. Le mélange est jeté sur 50 g de glace pilée. L'huile séparée est extraite à l'éther. La phase étherée est

⁽⁶⁶⁾ H. FELKIN, *C. R. Acad. Sci.*, 1950, **230**, 304.

⁽⁶⁷⁾ R. PAUL et N. JOSEPH, *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 550.

⁽⁶⁸⁾ E. OCHIAI et H. YAMANAKA, *Pharm. Bull. Japan*, 1955, **3**, 173.

lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Puis le solvant est chassé sous pression réduite en tiédissant légèrement. Quand celui-ci est éliminé, le chauffage est augmenté doucement pour éliminer toute trace d'anhydride acétique; à ce moment, il y a dégagement de vapeurs nitreuses et résinification.

Une tentative d'isolement du produit par chromatographie de l'huile provenant de la nitration ne nous a pas donné de résultats.

Nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène (ix) $C_5H_4ClO_2NS$. — 13,5 ml d'acide nitrique fumant (1,51) sont ajoutés goutte à goutte à un mélange agité de 17,155 g (0,129 mole) de (thiényl-2) acétonitrile et de 54 ml d'anhydride acétique. La température est maintenue, pendant l'addition, entre 18° et 20°. Quand l'addition est terminée, le refroidissement est interrompu. La température s'élève jusqu'à 28°, puis redescend d'elle-même à celle du laboratoire. Le mélange est agité pendant 3 heures puis versé sur 200 g de glace pilée: une huile jaune se sépare. Elle est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, il reste 23 g d'une huile brune qui est distillée, fournissant 14 g d'un liquide jaune. Rdt p. 100 = 63; $E_{0,15} = 120^\circ-121^\circ$; $n_D^{19} = 1,6175$.

Le spectre infra-rouge de ce produit présente la bande correspondant à l'halogène à 707 cm^{-1} , ainsi que les deux bandes correspondant au groupement nitro à 1340 cm^{-1} et 1495 cm^{-1} .

Anal. : Calc. p. 100 : C, 33,80; H, 2,27; N, 7,88. — Tr. : C, 34,07; H, 2,49; N, 8,00.

Ce produit doit être manipulé avec précautions car il est très vésicant.

Essai de passage au nitro-5 thénaldéhyde-2. — 5 g de nitrate de cuivre dissous dans 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau sont ajoutés à 2,1 g (0,011 mole) de nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène. Le mélange est chauffé pendant 3 heures. Aucun dégagement de vapeurs nitreuses n'est observé. Le produit de la réaction est additionné de 100 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Elle laisse une huile jaune, poids = 1,7 g, dont l'indice $n_D^{19} = 1,615$ correspond à l'indice du produit de départ ($n_D^{19} = 1,6175$).

Le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène est récupéré à 80 p. 100.

Nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène (x) $C_5H_5O_2NS$. — Un mélange de nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène : 11,72 g (0,066 mole) et de formiate de sodium : 9 g (0,0132 mole) est chauffé à reflux pendant 2 heures dans 120 ml d'éthanol à 50 p. 100. Le mélange brunit fortement. Après refroidissement 13 ml d'acide chlorhy-

drique concentré sont ajoutés et le tout chauffé de nouveau à reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est traité par du noir animal et filtré. L'alcool est chassé du filtrat et, après dilution par de l'eau, l'huile est extraite à l'éther. Après dessiccation sur sulfate de sodium et filtration, la phase étherée, évaporée, laisse un résidu huileux de 10 g. Par distillation sont recueillies deux fractions, l'une de 2,74 g, $E_{0,15} = 95^\circ-117^\circ$, et l'autre de 5,36 g dont la température d'ébullition qui est, au début, de 117° , sous 0,15 mm monte rapidement pour s'établir à un palier de 137° sous 0,15 mm. Malgré un tel étalement de la température d'ébullition, l'analyse élémentaire correspond à un produit pur dans les deux fractions recueillies. Rdt p. 100 = 70.

L'étude du spectre infra-rouge montre la présence d'une bande correspondant à la vibration —OH située à 3420 cm^{-1} , les bandes correspondant au groupement nitro sont situées à 1340 cm^{-1} et 1495 cm^{-1} .

Anal. : Calc. p. 100 : C, 37,74; H, 3,17; N, 8,80. — Tr. : C, 38,01; H, 3,54; N, 8,80; S, 9,01 pour la fraction $95^\circ-117^\circ$ sous 0,15.

α -naphtyluréthane. — Par ébullition à reflux pendant 1 heure dans 10 ml d'éther de pétrole de 1,016 g (0,0063 mole) de nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène et de 1,065 g (0,0063 mole) d' α -naphtylisocyanate. Rdt p. 100 = 70; F = 167° (benzène).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 58,54; H, 3,68; N, 8,53; S, 9,74. — Tr. : C, 58,63; H, 4,11; N, 8,56; S, 9,85.

Nitro-5 acétoxyméthyl-2 thiofène. — Aiguilles jaunes F = 35° , purifiable par distillation $E_{0,3} = 132^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 41,80; H, 3,51; N, 6,96. — Tr. : C, 42,02; H, 3,59; N, 7,01.

Ce dérivé a également été obtenu par nitration de l'acétoxyméthyl-2 thiofène.

Oxydation chromique du nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. — 1,20 g (0,0113 mole) d'anhydride chromique en suspension dans 15 ml d'acide acétique sont ajoutés à 1,2 g (0,0755 mole) de nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. Le mélange s'échauffe jusqu'à 41° . Il est maintenu à cette température pendant 3 heures. Après refroidissement il est additionné de 40 ml d'eau et de 20 ml d'éther. La phase étherée est décantée et la phase aqueuse extraite une nouvelle fois à l'éther. Les phases étherées réunies, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium, sont évaporées après filtration. Le résidu est constitué par des cristaux F = 149° qui sont purifiés par sublimation. Le point de fusion mélangé de ces cristaux avec de l'acide nitro-5 thénioïque-2 synthétisé par une voie différente est de 157° (acide nitro-5 thénioïque-2 F = 159°) alors que le point de fusion mélangé avec de l'acide nitro-4

thénoïque-2 est de 129° (acide nitro-4 thénoïque-2 $F = 154^{\circ}$).

Cette opération nous permet d'attribuer la position 5 au groupement nitro dans le nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène. Rdt p. 100 = 70.

Passage au nitro-5 thénaldéhyde-2. — Dans un ballon à trois cols équipé avec un agitateur et un réfrigérant sont mélangés à froid : 2,059 g (0,0128 mole) de nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène, 2,48 g (0,0128 mole) de N-bromosuccinimide, 1,28 g (0,0128 mole) de carbonate de calcium et 40 ml de tétrachlorure de carbone. Le tout est chauffé doucement à reflux ; il se déclenche une vive réaction avec dégagement d'abondantes vapeurs de brome, ce qui oblige pendant la première heure de chauffage à interrompre quelquefois celui-ci. Le chauffage à reflux est poursuivi pendant 3 heures 30. Le mélange réactionnel est abandonné une nuit à 0° . Le précipité orangé qui s'est séparé est essoré, lavé deux fois avec du tétrachlorure de carbone et une fois avec de l'éther. Les phases éther et tétrachlorure de carbone sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Elles laissent un résidu huileux qui cristallise par frottement des parois du ballon. Il est épuisé par de l'éther de pétrole qui laisse, après évaporation, des cristaux pratiquement purs de nitro-5 thénaldéhyde-2. Rdt p. 100 = 40 ; $F = 74^{\circ}$.

Le point de fusion mélangé de ce produit avec de l'aldéhyde nitro-5 thénoïque-2 obtenu par une voie différente n'est pas déprimé.

Essai de réduction du nitro-5 thénoate-2 d'éthyle.

— **1^o PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM.** — Dans un ballon à trois cols muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, sont introduits 400 mg (0,0105 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium en suspension dans 35 ml d'éther anhydre. Goutte à goutte est ajoutée une solution de 4,25 g (0,0211 mole) de nitro-5 thénoate-2 d'éthyle dans 30 ml d'éther anhydre. Après l'addition de quelques gouttes d'ester un léger reflux a tendance à s'établir et il est nécessaire de refroidir par un bain d'eau. Le mélange est très rouge. L'addition de l'ester terminée, la réaction est poursuivie pendant 2 heures à la température ambiante. La quantité calculée d'eau est ajoutée et, après repos de 10 heures, le précipité d'alumine est essoré et rincé abondamment à l'éther. Le filtrat éthéré, après dessiccation est évaporé. Il donne 2,80 g d'aiguilles blanches $F = 56^{\circ}$. Ce produit est identifié au nitroester de départ (récupéré à 66 p. 100).

2^o PAR LE BOROHYDRURE DE LITHIUM. — Le borohydrure de lithium est préparé au sein du tétrahydrofurane sec par action du chlorure de lithium (préablement séché à l'étuve) sur le borohydrure de potassium. La quantité de borohydrure de lithium

est en excès de 10 p. 100 par rapport à la quantité d'ester à réduire.

3,1 g de nitro-5 thénoate-2 d'éthyle (0,0154 mole) sont ajoutés par petites portions à la solution de borohydrure précédemment préparée. Le mélange a tendance à s'échauffer, la température atteignant 43° en fin d'addition. Elle monte jusqu'à 46° puis redescend d'elle-même. Le mélange est agité pendant 7 heures. Il est alors versé dans de l'eau et la solution qui est rouge très intense est extraite avec de l'éther. La couche éthérée est séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Une huile rouge violacé (poids = 1,60 g) est recueillie ; un traitement au noir animal ne la décolore pas.

Elle est alors dissoute dans 10 ml de benzène et la solution chromatographiée. Un mélange éluant constitué de 50 p. 100 d'éther de pétrole et de 50 p. 100 de benzène permet d'extraire 135 mg de cristaux identifiés comme étant le nitroester de départ (identifié par l'épreuve du point de fusion mélangé).

Avec un mélange constitué de 50 p. 100 de benzène et 50 p. 100 d'éther, sont élués 70 mg d'une huile qui, par ébullition avec de l' α -naphtylisocyanate dans de l'éther de pétrole, donne des cristaux identifiés comme étant l' α -naphtyluréthane du nitro-5 hydroxyméthyl-2 thiofène.

Essai d'obtention du (nitro-5 thiényl-2) acétonitrile. — A 7 g de nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène (0,0394 mole) dans 10 ml d'acétone, est ajoutée une solution de 2,2 g (0,0433 mole) de cyanure de sodium dans 10 ml d'eau. Le mélange s'échauffe et noircit. Il est chauffé à 65° pendant 4 heures, en agitant. Après refroidissement, il est versé dans de l'eau. La solution est très brune, pleine de flocons noirs et forme une émulsion dès l'addition d'éther. Après évaporation de l'éther, sont récupérés 0,100 g d'une huile qui donne un test négatif pour la recherche de la fonction nitrile.

Essai à -30° . — La solution de cyanure 2,48 g (0,0506 mole) dans 10 ml d'eau est ajoutée lentement à 8,190 g (0,0460 mole) de nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène dans 40 ml d'acétone en maintenant la température à -30° ; il y a verdissement dès les premières gouttes. Le mélange est maintenu 1 heure à cette température, puis ramené à 10° , versé dans de l'eau et extrait au benzène. La phase benzénique est séchée sur chlorure de calcium. Après évaporation du solvant, il reste 2,66 g d'huile brune. Un essai de distillation ne permet de recueillir que 3 gouttes d'un liquide jaune $E_1 = 105^{\circ}$ - 110° (incertain).

Anal. : Calc. p. 100 pour $C_6H_4O_2N_2S$: C, 42,86 ; H, 2,40 ; N, 16,67. — Tr. : C, 42,44 ; H, 4,14 ; N, 12,27.

Le même échantillon est étudié par spectrographie infra-rouge. Le spectre montre la présence d'une bande — CN à $2\ 250\text{ cm}^{-1}$, mais aussi d'une bande à $3\ 350\text{ cm}^{-1}$.

qui peut être attribuée à — OH et d'une bande — CO à 1 725 cm^{-1} .

Dans une manipulation, l'isolement du produit par

chromatographie est tenté. L'huile éluée au benzène et étudiée par spectrographie infra-rouge ne montre plus de bande — CN.

CHAPITRE III

DÉRIVÉS DES ACIDES (THIÉNYL-2) ET (CHLORO-5 THIÉNYL-2) ACÉTIQUES

La fixation d'une molécule d'éthanol en présence d'acide chlorhydrique gazeux sur le (thiényl-2) acétonitrile et le (chloro-5 thiényl-2) acétonitrile, conduit aux chlorhydrates d'iminoesters correspondants.

Ces deux nitriles se conservent assez mal et un milieu très acide accélère leur décomposition. Il est bon de n'utiliser qu'un excès de 20 p. 100 de la quantité théorique d'acide chlorhydrique nécessaire à la réaction et d'opérer dans l'éther pour favoriser la cristallisation du chlorhydrate. Après réaction, un refroidissement intense et une vive agitation aide encore la cristallisation ; cette dernière technique opératoire nous a permis d'atteindre un rendement de 70 p. 100, pour la préparation du chlorhydrate de (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xv). Ce produit a déjà été décrit par Hill ⁽⁶⁹⁾ qui l'obtient avec un rendement de 40 p. 100. Dans ces mêmes conditions, nous obtenons le chlorhydrate

de (chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xvi). L'action de l'ammoniac à froid conduit au (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xvii) et au (chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xviii). Ces deux bases réagissent avec le benzenesulfonate d'ammonium pour donner respectivement les benzenesulfonates de (thiényl-2) acétamidine (xix) et (chloro-5 thiényl-2) acétamidine (xx).

L'addition d'une molécule d'hydroxylamine sur la triple liaison — C $\equiv$ N des nitriles (thiényl-2) acétique et (chloro-5 thiényl-2) acétique, nous a conduit à la (thiényl-2) acétamidoxime (xxi) et à la (chloro-5 thiényl-2) acétamidoxime (xxii).

Nous appliquons toujours la méthode de Tiemann et Kruger ⁽⁵⁵⁾ pour la préparation de ces produits, mais nous les obtenons avec de moins bons rendements.

TABLEAU V



	$\text{Z} = -\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OC}_2\text{H}_5, \text{HCl} \end{smallmatrix}$	$\text{Z} = -\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	$\text{Z} = -\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$	$\text{Z} = -\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NOH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$
R = H	xv	xvii	xix	xxi
R = Cl	xvi	xviii	xx	xxii

Partie expérimentale

Chlorhydrate de (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xv) $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClONS}$. — Dans le mélange de 13,54 g (0,11 mole) de (thiényl-2) acétonitrile, 10,1 g (0,22 mole) d'éthanol anhydre et 50 ml d'éther anhydre, maintenu à 0°, un courant d'acide chlorhydrique sec est envoyé. Quand la quantité d'acide absorbée atteint

5 g (théorie 4 g) le courant gazeux est interrompu. Le mélange est laissé au repos 24 heures à 0°. Une huile rose visqueuse se dépose ; 50 ml d'éther sont additionnés, une vive agitation établie et la température portée à — 60°, par un bain acétone-carboglance. Après 15 minutes environ, des cristaux blancs apparaissent. La cris-

⁽⁶⁹⁾ A. J. HILL et R. A. BROOKES, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1289.

tallisation est totale en 30 minutes environ. Les cristaux sont essorés rapidement, rincés deux fois à l'éther anhydre et mis au dessiccateur en présence de soude en pastilles : 15,88 g de produit sec sont recueillis. Rdt p. 100 = 70 ; F = 130°.

Hill (69) donne pour ce produit un point de fusion de 90°, mais ne précise pas la méthode utilisée pour la détermination de celui-ci.

Le produit est pur et il n'est pas besoin de lui faire subir de recristallisation pour le soumettre à l'analyse.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 46,72 ; H, 5,88 ; N, 6,81. — Tr. : C, 46,19 ; H, 6,69 ; N, 7,12.

Chlorhydrate de (chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xvi) $C_8H_{11}Cl_2ONS$. — Le chlorhydrate est préparé et isolé à partir de 7,8 g (0,0495 mole) de (chloro-5 thiényl-2) acétonitrile, 4,55 g d'éthanol anhydre et 40 ml d'éther anhydre selon une technique identique à celle donnée pour le chlorhydrate de (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle.

9,025 g de poudre cristalline blanche sont recueillis. Rdt p. 100 = 76 ; F = 114°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 40,01 ; H, 4,62 ; N, 5,84. — Tr. : C, 39,85 ; H, 4,82 ; N, 6,01.

Thiényl-2 iminoacétate d'éthyle (xvii) $C_8H_{11}ONS$. — Dans le mélange agité de 11,25 g (0,05 mole) de chlorhydrate de (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle, 10 ml d'éthanol anhydre et 100 ml d'éther, on fait barboter un courant d'ammoniac sec en maintenant la température à — 15°. Quand le pH du mélange est nettement alcalin, le courant gazeux est arrêté et le chlorure d'ammonium formé est essoré. Le filtrat est évaporé et le résidu huileux est distillé ; il donne 6,25 g de liquide incolore. Rdt p. 100 = 74 ; $E_{23} = 120^\circ-122^\circ$; $n_D^{19} = 1,5245$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 56,79 ; H, 6,55 ; N, 8,28. — Tr. : C, 57,17 ; H, 6,84 ; N, 8,19.

Le produit se décompose rapidement et ne peut être conservé.

(Chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle (xviii) $C_8H_{10}ClONS$. — Dans une suspension de 8,58 g (0,0356 mole) de chlorhydrate de (chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle dans 10 ml d'éthanol absolu et 50 ml d'éther anhydre, on fait barboter un courant d'ammoniac sec en maintenant la température entre — 20° et — 15°, jusqu'à alcalinité franche du mélange. Le mélange réactionnel est essoré. Le filtrat jaune clair à la filtration s'opacifie ; nous pensons que ce phénomène est dû à des traces d'humidité. En fait, l'addition d'éther anhydre accentue l'hétérogénéité du filtrat. Par la suite, nous avons constaté que le produit est décomposable. L'éther est évaporé et l'huile résiduelle est distillée. Une distillation tentée sous 20 mm conduit à

une décomposition brutale du produit. Sous 0,2 mm de pression, nous recueillons une huile incolore qui doit être utilisée immédiatement. Le produit peut être conservé 2 à 3 jours s'il est maintenu aux environs de — 70°. Rdt p. 100 = 35 ; $E_{0,2} = 93^\circ$; $n_D^{19} = 1,5342$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 47,17 ; H, 4,95 ; N, 6,88. — Tr. : C, 47,38 ; H, 5,21 ; N, 7,07.

Benzènesulfonate de (thiényl-2) acétamidine (xix) $C_{12}H_{14}O_3N_2S_2$. — Un mélange de 1,69 g (0,01 mole) de (thiényl-2) iminoacétate d'éthyle et de 1,75 g (0,01 mole) de benzènesulfonate d'ammonium dissous dans 30 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, il y a apparition de paillettes blanches qui sont essorées : poids 2,13 g. Le filtrat amené à sec donne 0,530 g de cristaux presque purs. Rdt p. 100 = 89 ; F = 195° (éthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 48,40 ; H, 4,73 ; N, 9,39 ; S, 21,49. — Tr. : C, 48,44 ; H, 4,92 ; N, 9,18 ; S, 21,38.

Benzènesulfonate de (chloro-5 thiényl-2) acétamidine (xx) $C_{12}H_{13}ClO_3N_2S_2$. — Le (chloro-5 thiényl-2) iminoacétate d'éthyle 1,42 g (0,00727 mole) est porté à reflux 2 heures avec 1,27 g (0,00727 mole) de benzènesulfonate d'ammonium dans 20 ml d'éthanol absolu. Il y a apparition de paillettes blanches par refroidissement. L'éthanol est évaporé, les cristaux sont repris à l'éther et essorés. Rdt p. 100 = 90 ; F = 186° (éthanol).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 43,30 ; H, 3,94 ; N, 8,42 ; Cl, 10,66. — Tr. : C, 43,39 ; H, 4,76 ; N, 8,78 ; Cl, 11,39.

(Thiényl-2) acétamidoxime (xxi) $C_8H_8ON_2S$. — 3,57 g (0,029 mole) de thiényl-2 acétonitrile, additionné d'éthanol (en quantité nécessaire pour homogénéiser à 50°), 2,02 g (0,029 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans le minimum d'eau et 3,07 g (0,029 mole) de carbonate de sodium, dissous également dans le minimum d'eau, sont portés à l'ébullition à reflux pendant 2 heures. Aucune cristallisation n'apparaît par refroidissement. Le mélange est alors concentré jusqu'à sec et le résidu est repris par de l'eau. La partie insoluble est essorée : c'est l'amidoxime cherchée. Rdt p. 100 = 40 ; F = 80° ; aiguilles blanches (benzène).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 46,16 ; H, 5,17 ; N, 17,94. — Tr. : C, 47,06 ; H, 5,58 ; N, 17,95.

Le produit ne peut être conservé car il se décompose.

(Chloro-5 thiényl-2) acétamidoxime (xxii) $C_8H_7ClON_2S$. — Le chlorhydrate d'hydroxylamine : 2,30 g (0,0332 mole) et le carbonate de sodium : 3,52 g (0,0332 mole) dissous dans le minimum d'eau distillée, sont ajoutés à 5,24 g (0,0332 mole) de (chloro-5 thiényl-2)

acétonitrile, dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est porté à reflux 1 heure 30 minutes; il brunit fortement. Par refroidissement, il se sépare en deux couches. La phase organique est décantée, additionnée d'un peu d'alcool et traitée au noir animal. La solution décolorée est concentrée. Elle laisse une masse orangée qui,

rincée à l'éther, donne 0,500 g d'aiguilles blanches. Rdt p. 100 = 8; F = 97°-98° (eau).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 37,80; H, 3,70; N, 14,70. — Tr. : C, 38,12; H, 4,10; N, 14,47.

Le produit se décompose et ne peut être conservé.

TROISIÈME PARTIE

ACIDES (THIÉNYL-2) ALCOYL ACÉTIQUES ET DÉRIVÉS

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

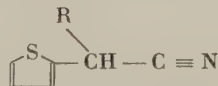
L'acide déhydrocholique est utilisé depuis longtemps comme cholérétique. En 1953, Cottet et Redel⁽⁷⁰⁾ ont essayé de simplifier cette molécule en vue d'obtenir des composés conservant l'activité pharmacodynamique de la molécule complexe. Ils ont préparé et essayé divers produits dont l'action cholérétique est parfois supérieure à celle de l'acide déhydrocholique lui-même. Parmi les plus intéressants il convient de signaler les acides phényl alcoyl acétiques :



En 1955, Redel et Salesse⁽⁷¹⁾ (⁷²) ont étudié l'activité hypocholestérolémiant. Ils ont noté que celle-ci décroît avec l'allongement du reste alcoyle, étant maximale lorsque celui-ci est un groupe éthyle.

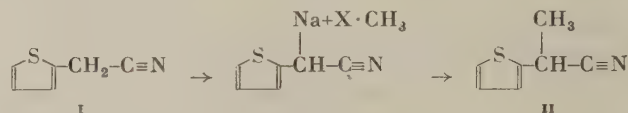
Partant de ces constatations, il nous a paru intéressant de préparer les isostères thioféniques de ces acides phényl alcoyl acétiques et quelques-uns de leurs dérivés.

(Thiényl-2) alcoyl acétonitriles. — Pour accéder aux acides (thiényl-2) alcoyl acétiques et à leurs dérivés, les matières premières les plus adéquates nous paraissent être les nitriles (thiényl-2) alcoyl acétiques :



L'alcoylation directe du (thiényl-2) acétonitrile (I) en présence d'un agent de sodation a été utilisée par

Hill et Brookes⁽⁶⁹⁾ pour préparer le (thiényl-2) méthyl acétonitrile (II) :



Ces auteurs disent avoir obtenu le dérivé cherché avec un rendement de 53 p. 100, les résultats analytiques étant fort corrects.

Anal. : C₇H₇NS : Calc. p. 100 : N, 10,21. — Tr. : N, 10,17.

En reprenant le même mode opératoire, nous n'avons pas obtenu de (thiényl-2) méthyl acétonitrile pur mais un mélange dans lequel nous avons mis en évidence la présence, à côté de celui-ci, de (thiényl-2) acétonitrile non entré en réaction et de (thiényl-2) diméthyl acétonitrile (III); nous y avons même trouvé des produits non azotés que nous n'avons pas identifiés mais dont l'origine pourrait être attribuée à une coupure du groupement nitrile par l'amidure de sodium.

Les résultats analytiques satisfaisants cités plus haut ne nous semblent pas incompatibles avec le fait que la réaction de méthylation du (thiényl-2) acétonitrile ne conduit pas à un corps pur mais à un mélange.

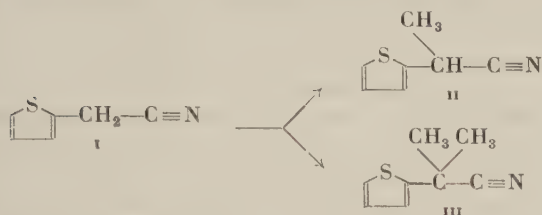
En effet, dans le (thiényl-2) acétonitrile, les deux hydrogènes du groupement méthylène sont également réactifs : la formation simultanée des dérivés mono et diméthylés est très plausible. En outre, le nitrile de départ et ses deux dérivés, tout au moins pour les pre-

⁽⁷⁰⁾ J. REDEL et J. COTTET, *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **236**, 2553.

⁽⁷¹⁾ J. REDEL et J. SALESSE, *Congr. Inter. Biochim.*, résumés communs, 3^e Congrès, Bruxelles, 1955, 34.

⁽⁷²⁾ J. REDEL, J. SALESSE et J. P. MARTINAUD, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1955, **37**, 1189.

miers termes de la série, sont inséparables par distillation, leurs points d'ébullition étant très voisins :



Si la proportion moléculaire du (thiényl-2) diméthyl acétonitrile formé est du même ordre que celle du nitrile (thiényl-2) acétique non entré en réaction, il est évident que ce mélange fournit à l'analyse des chiffres comparables à ceux donnés par le nitrile monométhylé.

En résumé, distillation du mélange dans un faible domaine de température et résultats analytiques correspondant sensiblement à ceux enregistrés pour le (thiényl-2) méthyl acétonitrile peuvent laisser supposer que celui-ci est le seul produit formé.

Un exemple analogue a été relaté en série benzénique. Hauser et Brasen ont montré que le mélange obtenu en méthylant le cyanure de benzyle en présence d'amidure de sodium était constitué de 21 p. 100 de cyanure de benzyle, 50 p. 100 de phényl méthyl acétonitrile et de 19 p. 100 de phényl diméthyl acétonitrile. L'analyse de ce mélange correspond aux chiffres fournis par le produit monométhylé pur (73).

Pour séparer ces produits, les auteurs traitent le mélange par l'aldéhyde benzoïque en présence d'éthylate de sodium, puis distillent le produit de cette réaction. Seul, le cyanure de benzyle se condense avec l'aldéhyde benzoïque en nitrile α -phényl cinnamique qui reste comme résidu de distillation. Le mélange des deux autres nitriles, hydrolysé par la potasse alcoolique pendant 24 heures, donne le sel de potassium de l'acide phényl méthyl acétique, le nitrile disubstitué, plus difficile à hydrolyser, ne fournit qu'un tiers d'amide, le reste demeurant inchangé.

Nous inspirant de ce travail, nous avons traité le mélange obtenu en méthylant le (thiényl-2) acéto-

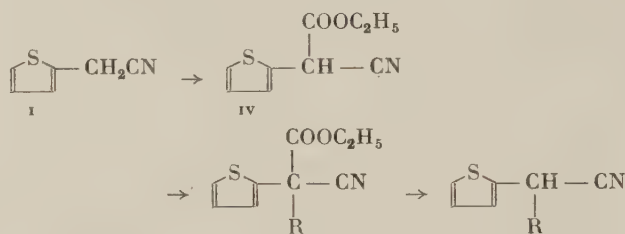
nitrile en présence d'amidure de sodium, par l'aldéhyde benzoïque. Après distillation, le distillat est fortement appauvri en azote et conduit, par hydrolyse, à un mélange d'amide et d'acide (thiényl-2) diméthyl acétique. Le résidu de distillation est résineux ; nous n'avons pu en isoler le nitrile α -(thiényl-2) cinnamique. Pourtant, ce produit se forme aisément avec un bon rendement par action de l'aldéhyde benzoïque sur le (thiényl-2) acétonitrile (57).

Une hydrolyse directe du mélange des nitriles par la potasse alcoolique nous a livré l'amide (thiényl-2) diméthyl acétique et l'acide (thiényl-2) méthyl acétique souillés d'acide (thiényl-2) diméthyl acétique.

C'est en soumettant le mélange des nitriles à une chromatographie sur alumine, suivie de l'hydrolyse des différentes fractions isolées, que nous avons pu mettre en évidence la présence des trois nitriles.

Nous avons obtenu le nitrile monoalcoylé en bloquant l'un des hydrogènes actifs du méthylène. C'est ainsi que Patterson (74) prépare le (thiényl-2) benzyl acétonitrile.

La carboxyéthylation du (thiényl-2) acétonitrile (I) donne le (thiényl-2) cyanacétate d'éthyle (IV) sur lequel la fixation d'un radical alcoyle par action d'un halogénure d'alcoyle est aisée. La décarboxylation par la potasse alcoolique du nitrile ester alcoylé donne le nitrile recherché à l'état pur :



En utilisant l'iode de méthyle, le bromure d'éthyle et le bromure de *n*-butyle nous avons synthétisé respectivement le (thiényl-2) méthyl acétonitrile (II), le (thiényl-2) éthyl acétonitrile (V) et le (thiényl-2) *n*-butyl acétonitrile (VI) sans difficulté.

Partie expérimentale

(Thiényl-2) méthyl acétonitrile (II) C₇H₇NS

a) **Première méthode.** — Nous avons suivi le mode opératoire décrit par Hill (59). En 30 minutes, 13,3 g (0,341 mole) d'amidure de sodium pulvérisé sont ajoutés à une solution refroidie à 0° de 41 g (0,341 mole)

de (thiényl-2) acétonitrile dans 250 ml d'éther. Le mélange est agité 15 minutes à la température ambiante, puis 48,8 g (0,341 mole) d'iode de méthyle sont ajoutés. Le mélange, chauffé à reflux pendant 2 heures, est ensuite hydrolysé par 200 ml d'eau froide. La couche étherée est décantée, séchée et l'éther est évaporé.

(73) C. HAUSER et W. R. BRASEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 494.

(74) K. A. PATTERSON, *Acta Chem. Scand.*, 1953, **7**, 1311.

A la suite de cette manipulation, l'auteur dit avoir obtenu 25 g d'un liquide bouillant à 94°/10 mm avec un rendement de 53 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : N, 10,21. — Tr. p. 100 : N, 10,17.

Par contre, en ce qui nous concerne et bien qu'ayant repris plusieurs fois cette manipulation, nous recueillons un liquide dont le point d'ébullition ne correspond pas au (thiényl-2) méthyl acétonitrile attendu.

Nous pensons avoir un mélange de (thiényl-2) acétonitrile, de (thiényl-2) méthyl acétonitrile et de (thiényl-2) diméthyl acétonitrile, constituants que nous nous sommes proposés de mettre en évidence.

1° Distillation fractionnée et traitement par l'aldéhyde benzoïque des différentes fractions. — Après évaporation de l'éther, l'huile soumise à fractionnement donne :

une fraction A : $E_{20} = 98^{\circ}$; poids = 5 g ;
une fraction B : $E_{20} = 102^{\circ}$ -114° ; poids = 22 g ;
un résidu rouge résineux : poids 10 g.

La fraction B distillée de nouveau donne :

— Un liquide incolore : $E_{20} = 98^{\circ}$ -105° ; poids = 5 g.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 57,91 ; H, 5,77 ; N, 6,01.

— Un liquide incolore : $E_{20} = 105^{\circ}$ -111° ; poids = 14 g.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 60,64 ; H, 5,56 ; N, 7,99.

— Un résidu jaune.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 62,29 ; H, 5,49 ; N, 9,90.

Les calculs théoriques donnent :

(thiényl-2) acétonitrile C_6H_5NS : C, 58,53 ; H, 4,09 ; N, 11,38 ;

(thiényl-2) méthyl acétonitrile C_7H_7NS : C, 61,31 ; H, 5,15 ; N, 10,21 ;

(thiényl-2) diméthyl acétonitrile C_8H_9NS : C, 63,56 ; H, 6,00 ; N, 9,27.

Les deux fractions de la partie B sont traitées par 17,5 g (0,65 mole) d'aldéhyde benzoïque en présence d'éthylate de sodium (2,75 g de sodium et 75 ml d'éthanol absolu). Le mélange se colore en rouge intense, s'échauffe et, après environ 10 minutes, se prend en masse gélatineuse. Le mélange est laissé en repos 3 jours, en agitant de temps à autre. Il est alors versé dans de l'eau et extrait plusieurs fois à l'éther. Après déshydratation sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé et le résidu distillé. Sont recueillis :

— une fraction a : $E_{15} = 90^{\circ}$ -95° ; poids = 4,7 g.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,85 ; H, 6,02 ; N, 2,40.

— une fraction b : $E_{16} = 95^{\circ}$ -99° ; poids = 14 g.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 65,89 ; H, 6,16 ; N, 3,95.

Le résidu de distillation est noir et résineux et nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence du nitrile α -(thiényl-2) cinnamique qui se forme par condensation du (thiényl-2) acétonitrile de départ avec l'aldéhyde benzoïque. Les fractions a et b, constituées en principe par le mélange des nitriles mono- et disubstitués, sont réunies et chauffées à reflux avec de la potasse alcoolique pendant 24 heures. Le mélange est concentré sous vide pour éliminer la plus grande partie de l'alcool et le résidu est repris par 200 ml d'eau. L'huile est extraite à l'éther, lequel est évaporé après déshydratation sur sulfate de sodium. Le résidu distillé donne une huile incolore : $E_{20} = 102^{\circ}$; poids = 6,1 g.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,25 ; H, 6,46.

Le produit ne contient pas d'azote.

La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1. L'huile qui apparaît est extraite à l'éther qui, après déshydratation sur sulfate de sodium anhydre, est évaporé. Le résidu obtenu se prend en masse cristalline : F = 65° ; poids = 8,1 g. Après purification par sublimation à 50° sous 0,01 mm des cristaux blancs sont obtenus F = 79°. Le produit ne contient pas d'azote et son analyse élémentaire montre qu'il s'agit de l'acide (thiényl-2) diméthyl acétique. Rdt = 7,65 g, soit 0,045 mole.

Anal. : $C_8H_{10}O_2S$: Calc. p. 100 : C, 56,46 ; H, 5,92. — Tr. : C, 56,59 ; H, 5,93.

0,341 mole de (thiényl-2) acétonitrile ayant été utilisée, le rendement en acide (thiényl-2) diméthyl acétique est de 13,1 p. 100.

Cette opération nous a permis de mettre en évidence la formation de (thiényl-2) diméthyl acétonitrile dans la proportion d'environ 13 p. 100, et la formation d'un dérivé non azoté. Nous attribuons la formation de ce dernier à une coupure du groupement — CN par l'amidure de sodium. Sans déterminer exactement la constitution du ou des produits obtenus, nous avons mis en évidence cette coupure par l'expérience suivante : 3,65 g (0,0935 mole) d'amidure de sodium sont additionnés à 11,5 g (0,0935 mole) de (thiényl-2) acétonitrile dans 100 ml d'éther anhydre. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures puis versé dans de l'eau : une partie huileuse surnage et une quantité appréciable de résines précipite. L'huile est extraite à l'éther qui est évaporé après déshydratation sur sulfate de sodium. L'huile résiduelle rouge ainsi obtenue est distillée, fournissant 2,4 g d'huile incolore $E_{14} = 97^{\circ}$, qui ne contient que très peu d'azote.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 53,19 ; H, 5,23 ; N, 1,52.

2° Chromatographie du mélange. — Après évaporation de l'éther, 30 g d'huile sont soumis à une chromatographie sur alumine Merck.

L'élution de la colonne avec de l'éther de pétrole

donne 5,9 g de liquide. Ce liquide est hydrolysé par de la potasse alcoolique pendant 8 heures à reflux. Après traitement approprié, la partie neutre est constituée par du (thiényl-2) diméthyl acétamide (0,720 g). Ce poids correspond à la formation de 0,0042 mole d'amide et, par suite, de nitrile, soit 1 p. 100.

La partie acide est constituée d'acide (thiényl-2) méthyl acétique. 11,6 g de produit sont recueillis soit 0,074 mole, ce qui correspond à la formation de 23,4 p. 100 de (thiényl-2) méthyl acétonitrile dans la réaction.

Un mélange éluant composé de 50 p. 100 d'éther de pétrole et de 50 p. 100 de benzène donne 4 g de liquide dont l'hydrolyse par la potasse alcoolique conduit à une fraction neutre constituée par 60 mg d'huile non identifiée et à une fraction acide qui est cristallisée ; les cristaux, $F = 65^{\circ}$, ne montrent pas de dépression par mélange avec de l'acide (thiényl-2) acétique synthétisé par hydrolyse du (thiényl-2) acétonitrile. Cette fraction pèse 4,6 g ce qui correspond à 0,032 mole d'acide soit une quantité molaire identique pour le nitrile, et à 10 p. 100 de (thiényl-2) acétonitrile n'ayant pas réagi.

Dans ce mode de traitement la formation de (thiényl-2) diméthyl acétonitrile correspond à 1 p. 100 seulement mais nous pensons que ceci est dû à une très forte rétention du (thiényl-2) diméthyl acétonitrile sur la colonne d'alumine.

Au total, en suivant le mode opératoire décrit par Hill est observée la formation d'au moins :

- 13 p. 100 de (thiényl-2) diméthyl acétonitrile,
 - 23 p. 100 de (thiényl-2) méthyl acétonitrile,
 - 10 p. 100 de (thiényl-2) acétonitrile inchangé,
- le reste étant constitué par des produits non identifiés.

b) Deuxième méthode. — Dans une solution alcoolique d'éthylate de sodium préparée à partir de 2,42 g (0,105 mole) de sodium et 80 ml d'éthanol absolu sont versés goutte à goutte 19,5 g (0,1 mole) de (thiényl-2) cyanacétate d'éthyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Tout en maintenant l'agitation, sont alors ajoutés 14,9 g (0,105 mole) d'iodure de méthyle. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité d'iodure de sodium est séparé par filtration et le filtrat est concentré par chauffage sous pression réduite à 40° - 50° . Par addition de 150 ml d'eau au résidu, une

huile se sépare, qui, est extraite avec de l'éther. La phase étherée est lavée d'abord à la soude normale, puis à l'eau, à l'acide sulfurique 2N et enfin à l'eau.

Après dessiccation sur sulfate de sodium anhydre, l'éther est évaporé sous pression réduite. L'huile, brun rouge, obtenue (17,3 g) est décarboxylée directement par une solution de 8,55 g de potasse dans 80 ml d'éthanol. Après chauffage à reflux au bain-marie pendant 5 minutes, il se forme un abondant précipité de carbonate de potassium qui est séparé par essorage et lavé à l'alcool. Le filtrat est concentré sous pression réduite et l'huile résiduelle est distillée.

Sont ainsi obtenus 8,7 g (rdt = 64 p. 100) de (thiényl-2) méthyl acétonitrile, liquide incolore. $E_{20} = 117^{\circ}$; $n_D^{20^{\circ}} = 1,5351$.

Anal. : C_7H_7NS : Calc. p. 100 : C, 61,31 ; H, 5,15 ; N, 10,21 ; S, 23,33. — Tr. : C, 60,99 ; H, 5,39 ; N, 10,18 ; S, 23,45.

Des essais de distillation du produit avant le traitement par la potasse, provoquent une décarboxylation assez poussée. Dans le cas du (thiényl-2) *n*-butyl cyanacétate d'éthyle, le liquide passe de 135° à 142° sous 18 mm, températures assez voisines de la température d'ébullition du (thiényl-2) *n*-butyl acétonitrile.

Le traitement ultérieur par la potasse alcoolique donne peu de précipité de carbonate de potassium, mais le produit final n'est souillé ni de (thiényl-2) acétonitrile ni de (thiényl-2) dibutyl acétonitrile. Cette décarboxylation a déjà été observée et étudiée en série phényl alcoyl acétique par Lilly ⁽⁷⁵⁾.

(Thiényl-2) éthyl acétonitrile (v) C_8H_9NS . — Le mode opératoire est identique au précédent. L'alcoylation du (thiényl-2) cyanacétate d'éthyle est réalisée au moyen de bromure d'éthyle. Le (thiényl-2) éthyl acétonitrile est obtenu avec un rendement de 61 p. 100 ; c'est un liquide incolore ; $E_{15} = 118^{\circ}$; $n_D^{19^{\circ}} = 1,5173$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 63,56 ; H, 6,00 ; N, 9,27 ; S, 21,17. — Tr. : C, 63,30 ; H, 6,12 ; N, 9,10 ; S, 20,98.

(Thiényl-2) *n*-butyl acétonitrile (vi) $C_{10}H_{13}NS$. — Il est obtenu dans les conditions opératoires précédentes à l'aide de bromure de *n*-butyle. Liquide incolore ; $E_{16} = 142^{\circ}$. Rdt p. 100 = 64.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 66,99 ; H, 7,30 ; N, 7,81. — Tr. : C, 66,58 ; H, 7,23 ; N, 7,09.

(75) F. LILLY, Thèse de Doctorat, Faculté de Pharmacie, Paris, 1958.

CHAPITRE II

ACIDES (THIÉNYL-2) ALCOYL ACÉTIQUES ET DÉRIVÉS

a) **Acides (thiényl-2) alcoyl acétiques.** — L'hydrolyse par la potasse alcoolique des nitriles (thiényl-2) méthyl acétique (II), (thiényl-2) éthyl acétique (V) et (thiényl-2) *n*-butyl acétique (VI) décrits au cours du chapitre précédent, conduit avec de bons rendements aux acides (thiényl-2) méthyl acétique (VII), (thiényl-2) éthyl acétique (VIII) et (thiényl-2) *n*-butyl acétique (IX). L'action de l'éthanol en présence d'acide sulfurique sur ces acides fournit, sans difficulté, les esters éthyliques correspondants (X à XII).

b) **Iminoesters et amidines (thiényl-2) alcoyl acétiques.** — L'action de l'acide chlorhydrique gazeux sur la solution alcoolique des nitriles conduit régulièrement aux chlorhydrates d'iminoesters. Ceux-ci étant solubles dans l'alcool, il ne nous a pas été possible de les isoler à l'état cristallisé : l'évaporation à 40° sous pression réduite de l'éthanol en excès entraîne une décomposition en amide et en chlorure d'éthyle selon le schéma :



Par contre, l'action d'un courant d'ammoniac sec à -15° sur la solution alcoolique des chlorhydrates d'iminoesters libère normalement les iminoesters bases. Nous avons ainsi préparé le (thiényl-2) méthyl iminoacétate d'éthyle (XIII), le (thiényl-2) éthyl iminoacétate d'éthyle (XIV) et le (thiényl-2) *n*-butyl iminoacétate d'éthyle (XV).

A partir de ces derniers en solution alcoolique, par action du benzènesulfonate d'ammonium, à l'ébullition, nous avons obtenu les benzènesulfonates de : (thiényl-2) méthyl acétamidine (XVI), (thiényl-2) éthyl acétamidine (XVII) et (thiényl-2) *n*-butyl acétamidine (XVIII).

c) **(Thiényl-2) alcoyl acétamidoximes.** — La méthode de Tiemann et Kruger qui nous avait donné de bons résultats dans la préparation des amidoximes des cyano-2 thiofènes ne nous a pas permis de synthétiser ici les (thiényl-2) méthyl acétamidoxime, (thiényl-2) éthyl acétamidoxime, (thiényl-2) *n*-butyl acétamidoxime. Le (thiényl-2) *n*-butyl acétonitrile (VI), par chauffage à reflux en quantités équimoléculaires avec du chlorhydrate d'hydroxylamine et du carbonate de sodium en solution hydroalcoolique, donne le (thiényl-2) *n*-butyl acétamide (XXI), résultat de l'hydratation du nitrile.

Nous pouvons tenter d'expliquer la non réactivité

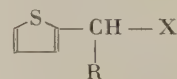
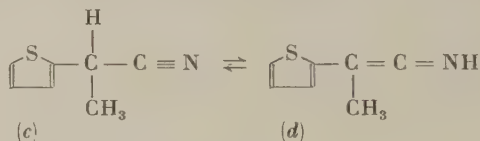
du groupement —CN vis-à-vis de l'hydroxylamine en faisant appel au phénomène de tautométrie.

Si nous considérons les nitriles juxtanucléaires décrits dans la première partie de ce travail, leur formule n'admet pas de tautométrie. Dans le cas des (thiényl-2) acétonitriles les hydrogènes en α du groupement fonctionnel nitrile sont mobiles, il peut y avoir équilibre entre les deux formes (a) et (b) :



nous constatons que le rendement est abaissé à 40 p. 100 pour le (thiényl-2) acétonitrile.

Dans le troisième cas (thiényl-2) alcoyl acétonitriles, nous pouvons supposer que l'hydrogène en α est encore plus activé par le substituant alcoyle. La forme tautomère (d) devenant prépondérante il ne peut plus y avoir réaction avec l'hydroxylamine :



X	R = CH ₃	R = C ₂ H ₅	R = C ₄ H ₉
— CN	II	V	VI
$-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	XIII	XIV	XV
$-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	XVI	XVII	XVIII
— COOH	VII	VIII	IX
— COOC ₂ H ₅	X	XI	XII
— CONH ₂	XIX	XX	XXI

On sait que lors de l'action des organomagnésiens sur les nitriles aromatiques, le benzonitrile réagit normalement et conduit à une cétone alors qu'avec le cyanure de benzyle il se produit des phénomènes

secondaires dus à la mobilité de l'hydrogène situé sur le carbone avec en fin de compte régénération du nitrile initial.

Partie expérimentale

Acide (thiényl-2) méthyl acétique (vii) $C_7H_8O_2S$. — Un mélange de 2,67 g (0,0195 mole) de (thiényl-2) méthyl acétonitrile et d'une solution de 4,35 g (0,078 mole) de potasse dans 20 ml d'alcool absolu est chauffé à reflux pendant 13 heures. Après élimination partielle du solvant, le résidu est repris par de l'eau et acidifié par de l'acide chlorhydrique jusqu'à $pH = 1$. Par extraction à l'éther sont obtenus 2,2 g d'un liquide incolore ; $E_{16} = 150^{\circ}5$; Rdt p. 100 = 72.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 53,84 ; H, 5,16 ; S, 20,49. — Tr. : C, 53,87 ; H, 5,03 ; S, 20,52.

D'une manière analogue sont préparés :

Acide (thiényl-2) éthyl acétique (viii) $C_8H_{10}O_2S$. — $E_{21} = 161^{\circ}$; Rdt p. 100 = 72.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 56,46 ; H, 5,92 ; S, 18,80. — Tr. : C, 56,30 ; H, 5,56 ; S, 18,78.

Acide (thiényl-2) *n*-butyl acétique (ix) $C_{10}H_{14}O_2S$. — $E_{2,5} = 163^{\circ}$; Rdt p. 100 = 74.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,59 ; H, 7,12. — Tr. : C, 60,81 ; H, 7,10.

Ces acides, estérifiés par chauffage à reflux pendant 13 heures avec de l'éthanol absolu en présence d'acide sulfurique, conduisent après traitement approprié, aux esters éthyliques suivants :

(Thiényl-2) méthyl acétate d'éthyle (x) $C_9H_{12}O_2S$. — $E_{14} = 108^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,5066$; Rdt p. 100 = 60.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 58,69 ; H, 6,57. — Tr. : C, 58,25 ; H, 6,72.

(Thiényl-2) éthyl acétate d'éthyle (xi) $C_{10}H_{14}O_2S$. — $E_{15} = 119^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,5097$; Rdt p. 100 = 64.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,59 ; H, 7,12. — Tr. : C, 60,54 ; H, 6,74.

(Thiényl-2) *n*-butyl acétate d'éthyle (xii) $C_{12}H_{18}O_2S$. — $E_{14} = 141^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,4433$; Rdt p. 100 = 76.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 63,70 ; H, 8,02. — Tr. : C, 64,25 ; H, 7,72.

(Thiényl-2) méthyl iminoacétate d'éthyle (xiii) $C_9H_{13}NOS$. — 4,49 g (0,0328 mole) de (thiényl-2) méthyl acétonitrile et 3,5 ml d'éthanol absolu, refroidis dans un bain glace-sel, sont saturés par un courant d'acide chlorhydrique sec. Aucune cristallisation n'apparaît, même après repos plusieurs jours à 0° .

Dans un premier essai nous avons tenté l'isolement du chlorhydrate d'iminoester par évaporation de l'éthanol sous pression réduite en tiédissant vers 40° . Cette opération ne fournit qu'une huile très visqueuse qui ne cristallise pas. Après quelques jours au dessiccateur, une cristallisation se produit, mais le composé ne précipite plus par le nitrate d'argent en milieu nitrique. Cristallisé dans le benzène, il donne de beaux cristaux blancs ($F = 97^{\circ}$) qui sont identifiés au (thiényl-2) méthyl acétamide. Rdt p. 100 = 90 (xix).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,19 ; H, 5,85. — Tr. : C, 54,21 ; H, 5,82.

Dans un deuxième essai nous n'isolons pas le chlorhydrate d'iminoester et, après addition à la solution de chlorhydrate de 10 ml d'éthanol absolu, nous faisons barboter, en agitant, un courant d'ammoniac sec en maintenant la température vers -15° par un bain d'acétone-neige carbonique. L'agitation et l'addition d'éthanol ou d'éther anhydre sont nécessaires car il se forme un abondant précipité de chlorure d'ammonium et il faut éviter d'autre part toute surchauffe locale qui pourrait conduire à un mélange d'iminoester et de chlorhydrate d'amidine.

Après 30 minutes de passage d'ammoniac, le mélange est versé dans un excès d'eau et l'huile qui se sépare est extraite à l'éther. Après dessiccation sur sulfate de sodium anhydre et évaporation du solvant, l'huile est distillée. Sont recueillis 3,24 g de liquide incolore. $E_{14} = 113^{\circ}$; $n_D^{18} = 1,5221$; Rdt p. 100 = 54.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 59,00 ; H, 7,15 ; N, 7,65. — Tr. : C, 58,88 ; H, 7,00 ; N, 7,63.

(Thiényl-2) éthyl iminoacétate d'éthyle (xiv) $C_{10}H_{15}NOS$. — Une tentative d'isolement du chlorhydrate d'iminoester a conduit comme dans le cas précédent, au (thiényl-2) éthyl acétamide : cristaux blancs, cristallisables dans le benzène. $F = 90^{\circ}$; Rdt p. 100 = 90 (xx).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 56,79 ; H, 6,55 ; N, 8,28 ; S, 18,80. — Tr. : C, 56,87 ; H, 6,73 ; N, 8,33 ; S, 18,55.

L'action de l'ammoniac à froid sur la solution éthanolique de chlorhydrate d'iminoester conduit à la base : liquide incolore ; $E_{14} = 119^{\circ}$; $n_D^{18,5} = 1,5134$; Rdt p. 100 = 75.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,89 ; H, 7,67 ; N, 7,10 ; S, 16,22. — Tr. : C, 60,82 ; H, 7,90 ; N, 7,21 ; S, 16,35.

(Thiényl-2) *n*-butyl iminoacétate d'éthyle (xv) $C_{12}H_{16}NOS$. — En utilisant le même mode opératoire que précédemment est obtenu avec un rendement de 54 p. 100 un liquide incolore ; $E_{18} = 148^{\circ}$; $n_D^{24} = 1,5054$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 63,97 ; H, 8,50 ; N, 6,20. — Tr. : C, 63,76 ; H, 8,33 ; N, 6,23.

Benzènesulfonate de (thiényl-2) méthyl acétamidine (xvi) $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$. — Un mélange de 2,5 g (0,0129 mole) de (thiényl-2) méthyl iminoacétate d'éthyle, 2,26 g (0,0129 mole) de benzènesulfonate d'ammonium et 10 ml d'éthanol absolu est chauffé à reflux pendant 6 heures. Quelques cristaux apparaissent par refroidissement. Après évaporation à sec, le résidu, constitué par des cristaux blancs impurs, est lavé à l'éther, ce qui élimine toute trace d'iminoester n'ayant pas réagi. Par cristallisation dans un mélange alcool-éther sont obtenues des paillettes blanches. Rdt p. 100 = 85 ; $F = 173^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 50,00 ; H, 5,16 ; N, 8,97 ; S, 20,48. — Tr. : C, 49,97 ; H, 5,03 ; N, 8,81 ; S, 21,20.

Benzènesulfonate de (thiényl-2) éthyl acétamidine (xvii) $C_{14}H_{18}N_2O_3S_2$. — Il est obtenu en suivant le mode opératoire précédent à partir du (thiényl-2) éthyl iminoacétate d'éthyle avec un rendement de 86 p. 100. Paillettes blanches, $F = 178^{\circ}$, recristallisées dans un mélange alcool-éther.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,53 ; H, 5,56 ; N, 8,59 ; S, 19,60. — Tr. : C, 51,40 ; H, 5,74 ; N, 8,42 ; S, 19,56.

Benzènesulfonate de (thiényl-2) *n*-butyl acétamidine (xviii) $C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$. — Obtenu à partir du (thiényl-2) *n*-butyl iminoacétate d'éthyle en suivant

le mode opératoire précédent. Rdt p. 100 = 84 ; paillettes blanches ; $F = 101^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,23 ; H, 6,26 ; N, 7,91. — Tr. : C, 53,91 ; H, 6,26 ; N, 8,03.

Essai d'obtention de la (thiényl-2) éthyl acétamidoxime. — 0,470 g (0,00675 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,715 g (0,00675 mole) de carbonate de sodium dissous dans 10 ml d'eau sont additionnés à 1,02 g (0,00675 mole) de (thiényl-2) éthyl acétonitrile dilué dans 10 ml d'éthanol. Le mélange est chauffé à 70° - 80° pendant 1 heure 1/2. Après un repos de 12 heures en glacière, l'amidoxime ne cristallise pas et le mélange est séparé en 2 phases. La phase organique est extraite à l'éther. Après déshydratation et évaporation du solvant, il reste un résidu huileux pesant 0,88 g. Ce résidu est repris par de l'éther de pétrole qui n'en dissout qu'une partie. L'insoluble est constitué par 0,24 g de produit visqueux incristalisable et non identifiable.

L'évaporation de l'éther de pétrole laisse 0,64 g d'une huile, identifiée comme étant le nitrile de départ.

Essai d'obtention de la (thiényl-2) *n*-butyl acétamidoxime. — Un mélange de 1,79 g (0,01 mole) de (thiényl-2) butyl acétonitrile, 0,695 g (0,01 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,06 g (0,01 mole) de carbonate de sodium est chauffé à reflux pendant 8 heures dans 15 ml d'éthanol et 10 ml d'eau.

Après refroidissement et repos de 12 heures, la solution limpide jaune clair ne contient pas de cristaux. L'alcool est éliminé sous vide, en tiédissant, puis la phase aqueuse est concentrée au demi. Par refroidissement, il se dépose une huile visqueuse incristalisable. Cette huile est extraite à l'éther. L'éther est séché sur sulfate de sodium et évaporé jusqu'à l'obtention d'une huile visqueuse verdâtre également incristallisable.

Elle est reprise par de l'éther de pétrole et la solution est soumise à une chromatographie sur colonne d'alumine Merck. En éluant à l'éther sont isolés 0,13 g de cristaux blancs, $F = 94^{\circ}$ dont l'analyse élémentaire semble correspondre au (thiényl-2) *n*-butyl acétamide (xxi).

Anal. : Calc. p. 100 : N, 6,72. — Tr. : N, 6,11.

QUATRIÈME PARTIE

(ALCOXY-3 PROPYL) (THIÉNYL-2 MÉTHYL) AMINES

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Depuis quelques années, l'étude pharmacologique des dérivés thioféniques isostères de dérivés benzéniques actifs est devenue quasi systématique. Il n'est donc plus guère de groupes de produits thérapeutiques à structure benzénique qui ne comportent également les analogues thioféniques de ceux-ci. Une exception à cette règle nous a fourni la matière de cette quatrième partie de notre travail. Récemment, Surrey ⁽⁷⁶⁾ a décrit une série de « N-(alcoxyalkyl) aralkylamines » douées de propriétés amébicides, répondant à la formule générale :



Ar représente un groupement phényle généralement porteur de substituants, notamment des chlores.

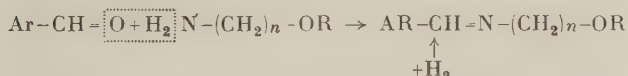
Il nous a paru intéressant, poursuivant en cela la ligne générale de nos recherches, d'en préparer quelques analogues thioféniques non encore décrits. Ceux-ci s'intègrent d'autant plus à notre travail que nombre des matières premières nécessaires à leur élaboration ont été synthétisées au cours des précédents chapitres.

Pour parvenir à ces amines, Surrey utilise 3 types de méthodes :

1° Condensation d'un chlorure de benzyle avec une ω -alcoxyalcoylamine :



2° Condensation d'un aldéhyde aromatique avec la même amine, conduisant à une imine ultérieurement hydrogénée :

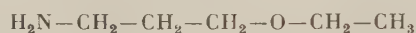


3° Condensation d'une benzylamine avec un ω -alcoxy chloroalcane :

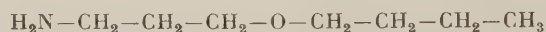


Nous avons limité notre travail, d'une part à la mise en œuvre des deux premiers types de méthodes seulement, d'autre part à n'utiliser que quelques alcoxy-3 propylamines ($n = 3$) :

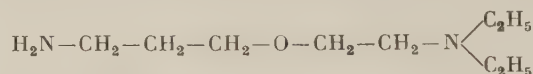
I éthoxy-3 propylamine :



II butoxy-3 propylamine :



III (diéthylamino-2 éthoxy)-3 propylamine :



De telles amines sont obtenues par hydrogénation d'alcoxy-3 propionitriles. Les auteurs qui décrivent ces réactions ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾ ⁽⁷⁹⁾ les réalisent sous pression élevée (70 à 115 atmosphères) et à chaud (90° à 125°).

Des considérations d'ordre pratique nous ont amenés à modifier quelque peu ces conditions opératoires. Nous avons pu effectuer la réaction à la température ordinaire, sous pression modérée, en utilisant un nickel plus actif, préparé selon les indications de Pavlic et Adkins ⁽⁸⁰⁾. L'emploi de ce catalyseur, comprenant la moindre sévérité des conditions mises en jeu, nous a permis de préparer les dites amines avec des rendements au moins aussi bons que ceux fournis par les techniques antérieures.

Les nitriles de départ ont été synthétisés par des techniques décrites : l'éthoxy-3 propionitrile et le butoxy-3 propionitrile selon Gregor et Pugh ⁽⁸¹⁾, le (diéthylamino-2 éthoxy)-3 propionitrile suivant Withmore et coll. ⁽⁸²⁾.

⁽⁷⁶⁾ A. SURREY, U. S. P., 2 852 562, 16 sept. 1958; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 4244.

⁽⁷⁷⁾ W. P. UTERMÖHLEN, JR., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1505.

⁽⁷⁸⁾ E. L. CARPENTER, U. S., 2 372 624, 27 mai 1945.

⁽⁷⁹⁾ I. N. NAZAROV et S. M. MAKIN, *Zh. obshch. Khim.*, 1957, **27**, 499.

⁽⁸⁰⁾ A. A. PAVLIC et H. ADKINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1471.

⁽⁸¹⁾ J. H. M. GREGOR et C. PUGH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 535.

⁽⁸²⁾ F. C. WITHMORE, H. S. MOSHER, R. R. ADAMS, R. B. TAYLOR, E. C. CHAPIN, C. WEISEL et W. YANKS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 725.

Partie expérimentale

(Diéthylamino-2 éthoxy)-3 propylamine. — Une solution de 103 g (0,606 mole) de (diéthylamino-2 éthoxy)-3 propionitrile dans 100 ml de méthanol saturé par un courant d'ammoniac est introduite dans un autoclave et additionnée de Ni de Raney (environ 15 g) préparé selon Pavlic et coll. L'hydrogénation est conduite à la température ordinaire sous une pression de 60 à 80 kg/cm². Quand il n'y a plus d'absorption d'hydrogène le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le catalyseur, le méthanol est chassé et le résidu liquide obtenu est purifié par distillation sous pression réduite. Sont recueillis 87 g d'un liquide incolore, $E_{15} = 108^{\circ}$.

110° ; Rdt p. 100 = 82 (litt. : $E_{25} = 118^{\circ}$ - 122° ; Rdt p. 100 = 56,5 et 71).

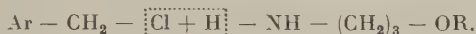
Ethoxy-3 propylamine. — Préparée dans les mêmes conditions à partir de 119 g d'éthoxy-3 propionitrile (1,2 mole). Rdt p. 100 = 40; $E = 136^{\circ}$ - 140° (litt. : $E. = 134^{\circ}$ - 136° ; Rdt p. 100 = 65).

Butoxy-3 propylamine. — Sont recueillis 45 g d'amine à partir de 53 g (0,41 mole) de butoxy-3 propionitrile. Rdt p. 100 = 82; $E_{17} = 69^{\circ}$ - 71° (litt. : $E_{21} = 75^{\circ}$ - 76° ; Rdt p. 100 = 71).

CHAPITRE II

CONDENSATION DE CHLOROMÉTHYL-2 THIOFÈNES AVEC DES ALCOXY-3 PROPYLAMINES

Dans ce chapitre nous avons transposé la première méthode employée par Surrey en série benzénique, à la série thiofénique :

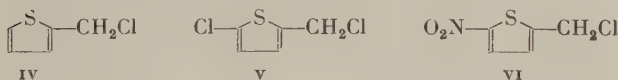


Les dérivés $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$ que nous avons utilisés ont été décrits au cours de la deuxième partie de notre travail :

Chlorométhyl-2 thiofène (iv).

Chloro-5 chlorométhyl-2 thiofène (v).

Nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène (vi).

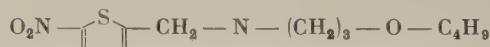


Opposés à deux équivalents de chacune des trois alcoxy-3 propylamines que nous avons préparées, les deux premiers dérivés chlorométhylés nous ont fourni sans difficulté les (alcoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amines cherchées : (éthoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (vii); (butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (viii); [(diéthylamino-2 éthoxy)-3 propyl] (thiényl-2 méthyl) amine (ix); (éthoxy-3 propyl) [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (x); (butoxy-3 propyl) [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (xi); [(diéthylamino-2 éthoxy)-3 propyl] [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (xii) :



Y = H	R = R ₂ H ₅	vii
Y = H	R = C ₄ H ₉	viii
Y = H	R = (C ₂ H ₅) ₂ N - CH ₂ - CH ₂	ix
Y = Cl	R = C ₂ H ₅	x
Y = Cl	R = C ₄ H ₉	xi
Y = Cl	R = (C ₂ H ₅) ₂ N - CH ₂ - CH ₂	xii

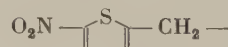
Par contre, le nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène (vi), dans les mêmes conditions, ne nous a pas fourni le produit escompté. Le produit brut de la réaction avec la butoxypropylamine est une huile qui se décompose brutalement à la distillation. Nous avons alors essayé de la purifier par chromatographie : l'élution de l'adsorbant sur alumine par de l'éther de pétrole livre des cristaux jaunes, $F = 30^{\circ}$, dont la composition analytique ne répond pas à celle de la (butoxy-3 propyl) [(nitro-5 thiényl-2) méthyl] amine (xiii) $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$:



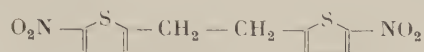
Anal. : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: Calc. p. 100 : C, 48,39; H, 8,06; N, 11,29; S, 12,90. — Tr. : C, 41,98; H, 4,30; N, 9,48; S, 22,27.

Anal. : $(\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{NS})_n$: Calc. p. 100 : C, 42,24; H, 2,84; N, 9,86; S, 22,52.

Le calcul de la formule brute à partir des résultats analytiques montre par contre un bon accord avec la composition $(\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{NS})_n$ qui correspond exactement au radical (nitro-5 thiényl-2) méthyle :



Il s'agit donc très vraisemblablement du dimère de ce radical, le bis-(nitro-5 thiényl-2) 1,2 éthane (xiv) :



Il se produit ici une réaction de duplication moléculaire d'un dérivé halogéné sous l'influence d'un réactif alcalin, réaction qui est généralement observée par action d'un métal :



Partie expérimentale

Condensation des dérivés chlorométhylés et des amines. — Une solution d'une molécule de dérivé chlorométhylé dissous dans du benzène anhydre (2 ml par gramme) est ajoutée goutte à goutte et en agitant à deux moles d'amine. Le mélange se fait avec échauffement. Lorsque le mélange est revenu à la température ambiante, il est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, il est versé dans de l'eau et la phase benzénique est décantée. La phase aqueuse est alcalinisée avec de la soude et extraite à l'éther. Les phases étherées et benzéniques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse une huile qui est purifiée par distillation.

Préparation des chlorhydrates. — L'amine est additionnée d'acide chlorhydrique au 1/10 jusqu'à pH = 2, ce qui provoque la dissolution. La solution est évaporée jusqu'à siccité : le chlorhydrate cristallisé reste comme résidu.

(Ethoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (vii) $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$. — Rdt p. 100 = 61 ; $E_{23} = 1510^\circ$; $n_D^{20} = 1,5066$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,26 ; H, 8,59 ; N, 7,02 ; S, 16,08. — Tr. : C, 60,36 ; H, 8,54 ; N, 7,41 ; S, 16,35.

Chlorhydrate $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NOSCl}$. — F = 117° (acétate d'éthyle).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,15 ; H, 7,72 ; N, 5,96 ; S, 13,65. — Tr. : C, 50,94 ; H, 7,63 ; N, 5,85 ; S, 13,58.

(Butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (viii) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$. — Rdt p. 100 = 64 ; $E_{18} = 1650^\circ$; $n_D^{18} = 1,5018$.

Anal. : Calc. p. 100 : N, 6,17. — Tr. : N, 6,51.

Chlorhydrate $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NOSCl}$. — F = 113° (acétone).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,62 ; H, 8,40 ; N, 5,30 ; Cl, 13,43. — Tr. : C, 54,56 ; H, 8,43 ; N, 5,34 ; Cl, 13,55.

[(Diéthylamino-2 éthoxy)-3 propyl] (thiényl-2 méthyl) amine (ix) $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$. — Rdt p. 100 = 61 ; $E_{18} = 2000^\circ$; $E_{0,15} = 1350^\circ$; $n_D^{25} = 1,4952$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 62,19 ; H, 9,69 ; N, 10,36 ; S, 11,85. — Tr. : C, 62,46 ; H, 9,68 ; N, 11,24 ; S, 11,79.

Chlorhydrate. — F = 147° (hygroscopique).

(Ethoxy-3 propyl) [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (x) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NOSCl}$. — Rdt p. 100 = 51 ; $E_{18} = 1680^\circ$.

Chlorhydrate $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOSCl}_2$. — F = 205° (benzène) produit très sublimable.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 44,44 ; H, 6,34 ; N, 5,18 ; S, 11,86. — Tr. : C, 44,67 ; H, 6,34 ; N, 5,19 ; S, 11,98.

(Butoxy-3 propyl) [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (xi) $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NOSCl}$. — Rdt p. 100 = 60 ; $E_{20} = 1920^\circ$.

Chlorhydrate $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NOSCl}_2$. — F = 181° (acétate d'éthyle).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 48,15 ; H, 7,40 ; N, 4,68 ; S, 10,71. — Tr. : C, 48,41 ; H, 7,11 ; N, 4,91 ; S, 10,85.

[(Diéthylamino-2 éthoxy)-3 propyl] [(chloro-5 thiényl-2) méthyl] amine (xii) $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OSCl}$. — Rdt p. 100 = 66 ; $E_{0,15} = 1470^\circ$; $n_D^{25} = 1,5021$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 55,16 ; H, 8,26 ; N, 9,19. — Tr. : C, 54,84 ; H, 8,20 ; N, 10,40.

Chlorhydrate. — F = 154° (alcool-éther).

Condensation du nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène avec la butoxy-3 propylamine. — Dans un ballon à trois cols équipé avec un agitateur, un réfrigérant et une ampoule à brome, 24,2 g (0,184 mole) de butoxy-3 propylamine sont ajoutés goutte à goutte à 16,35 g (0,092 mole) de nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène dissous dans 25 ml de benzène. Le mélange brunit beaucoup et s'échauffe jusqu'à 55°. Il est refroidi par un bain d'eau de façon que l'addition se poursuive vers 50°. Celle-ci terminée, le mélange est encore agité pendant 1 heure 30 puis versé dans de l'eau. La phase

benzénique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'éther.

Les phases benzéniques et étherées sont réunies, lavées plusieurs fois à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, il reste un résidu huileux très brun qui pèse 18 g.

Il est fractionné en deux parties :

Sur 12 g est tentée une distillation fractionnée,

mais le produit se décompose brutalement au cours de cette opération.

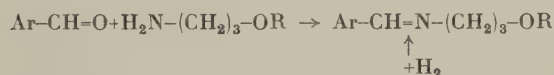
Les 6 g restants sont chromatographiés sur alumine Merck. Par élution avec de l'éther de pétrole sont recueillis 1,1 g d'une huile jaune pâle qui cristallise $F = 30^{\circ}$, dont l'analyse élémentaire tend à montrer qu'il s'agirait du bis-(nitro-5 thiényl-2)-1,2 éthane (voir partie théorique).

CHAPITRE III

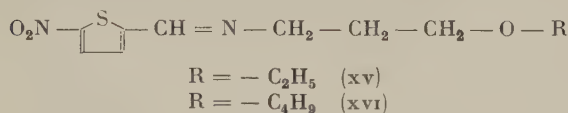
CONDENSATION DES ALCOXY-3 PROPYLAMINES AVEC DES ALDÉHYDES THÉNOÏQUES-2

Si la méthode précédente nous a permis de préparer sans difficulté les amines dérivées du thiofène et du chloro-5 thiofène, elle s'est révélée inefficace à partir du nitro-5 chlorométhyl-2 thiofène. Elle est, d'autre part, inapplicable dans le cas du méthoxy-5 chlorométhyl-2 thiofène puisque nous n'avons pas réussi à préparer ce composé.

Pour ces deux séries, nous nous sommes donc adressés à la seconde technique indiquée par Surrey en série benzénique : condensation d'un aldéhyde avec les alcoxy-3 propylamines, suivie de l'hydrogénation de l'imine ainsi obtenue.



a) Réaction à partir de l'aldéhyde nitro-5 thénioïque-2. — La condensation de l'aldéhyde nitro-5 thénioïque-2 avec les éthoxy-3 propylamine et butoxy-3 propylamine conduit sans difficulté aux imines attendues (xv et xvi).

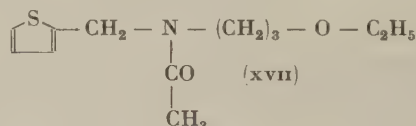


Le produit de condensation du même aldéhyde avec la (diéthylamino-2 éthoxy)-3 propylamine se forme probablement mais nous n'avons pas pu l'isoler pur, car il se décompose à la distillation.

Le dernier stade, c'est-à-dire l'hydrogénation des imines obtenues nous a posé un problème que nous n'avons pu résoudre. En dehors de la sensibilité du groupement nitro à la réduction, il faut encore compter sur celle du cycle thiofénique lui-même : par exemple, l'hydrogénation en présence de nickel de Raney est inutilisable car ce réactif rompt le cycle thiofénique en le désulfurant. Ainsi est-ce sans grand espoir que nous avons tenté d'utiliser un agent d'hydrogénation

plus doux, tel le borohydrure de potassium à la température ordinaire. Mais, là encore, ainsi que nous le prévoyions, nous n'avons pu isoler de produit défini, malgré plusieurs essais effectués dans différentes conditions.

Nous avons alors essayé de tourner la difficulté en nitrant les dérivés acétylés des (alcoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amines. Nous avons bien obtenu le N-(éthoxy-3 propyl) N-(thiényl-2 méthyl) acétamide (xvii), mais sa nitration ne nous a pas conduits au dérivé nitré attendu.



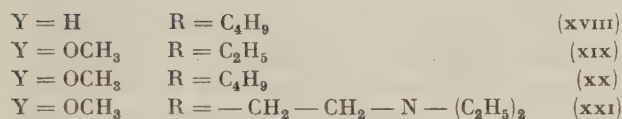
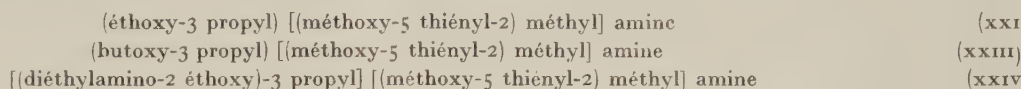
Devant ces échecs successifs, nous avons renoncé momentanément à préparer les amines dérivant du nitro-5 thiofène.

b) Réaction à partir de l'aldéhyde méthoxy-5 thénioïque-2. — Comme nous l'avons déjà signalé, l'impossibilité d'obtenir le méthoxy-5 chlorométhyl-2 thiofène nous interdit l'emploi de la technique mise en jeu à propos des chlorométhyl-2 thiofène et chloro-5 chlorométhyl-2 thiofène pour parvenir aux (alcoxy-3 propyl) [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amines. Par contre, la seconde technique, qui utilise comme produit de départ un aldéhyde, en l'occurrence, l'aldéhyde méthoxy-5 thénioïque-2, bien connu, nous a paru devoir conduire au but recherché.

En fait, cette technique ne nous ayant pas conduit à un résultat tangible avec l'aldéhyde nitro-5 thénioïque-2, nous avons tenu à nous assurer au préalable qu'elle pouvait s'appliquer en série thiofénique aussi bien qu'en série benzénique. Pour cela, nous avons utilisé tout d'abord l'aldéhyde thénioïque-2 : condensé avec la butoxy-3 propylamine, il fournit bien l'imine

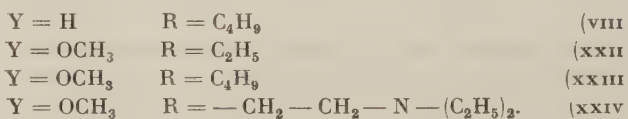
attendue (xviii). L'hydrogénation de cette dernière au moyen du borohydrure de potassium en milieu méthanolique conduit normalement à la (butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (viii) antérieurement préparée à partir du chlorométhyl-2 thiofène. Les amines obtenues par les deux voies sont en tout point identiques, ce qui prouve la validité de la seconde méthode que nous avons pu appliquer dès lors à l'aldéhyde méthoxy-5 thénolique-2.

Par condensation avec les alcoxy-3 propylamines, cet aldéhyde fournit presque quantitativement les imines cherchées (xix, xx et xxi) qui sont les liquides purifiables sans décomposition par distillation. Leur hydrogénation par le borohydrure de potassium en milieu méthanolique anhydre, afin d'éviter toute hydrolyse, conduit aux amines :



souillant l'amine ou bien revient-elle en propre à celle-ci ? Afin de répondre à cette question nous avons comparé les spectres I. R. de la (butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine fournis d'une part par un échantillon préparé par l'intermédiaire de l'imine, d'autre part, par un échantillon préparé à partir du chlorométhyl-2 thiofène, donc sans intervention d'imine.

Dans le spectre fourni par ce dernier échantillon, aucune bande n'est repérable à 1640-1645 cm⁻¹, alors qu'il en existe une dans l'échantillon préparé par l'intermédiaire de l'imine. Dans ce dernier mode de préparation, l'hydrogénation de l'imine en amine n'est donc pas totale et il en persiste une certaine proportion qui souille l'amine. En comparant des spectres de la (butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine préparée par cette voie avec ceux de mélanges en pro-



N'ayant pas obtenu de dérivés caractéristiques de ces amines nous avons étudié leurs spectres, ainsi que ceux des imines correspondantes.

Les spectres I. R. de ces dernières montrent une bande de forte intensité à 1 645 cm⁻¹-1 640 cm⁻¹. Cette bande correspond à la vibration de valence du groupement imine >C=N—. Une telle bande est habituellement de faible ou moyenne intensité et se situe vers 1 665 cm⁻¹-1 674 cm⁻¹. Le déplacement et l'augmentation d'intensité observés ici sont certainement en rapport avec la conjugaison de la double liaison du groupement imine avec l'hétérocycle thiofénique.

Quant aux spectres I. R. des amines correspondantes, ils montrent une bande de faible intensité à 3 350 cm⁻¹, correspondant à la vibration de valence du groupe —NH—. Par ailleurs, ces mêmes spectres présentent encore une faible bande à 1 640 cm⁻¹. Faut-il attribuer cette bande à un reliquat d'imine non hydrogénée

portions connues de l'amine pure et de l'imine, nous avons établi que cette proportion est de 14 p. 100 environ.

Un traitement chimique d'un tel mélange, basé sur la facilité d'hydrolyse des imines, permet une purification de l'amine, le taux d'imine passant de 14 p. 100 à 3 p. 100.

Dans le cas des (alcoxy-3 propyl) [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amines, la bande caractéristique des imines est toujours beaucoup moins intense et disparaît complètement par traitement chimique. L'hydrogénation des imines est donc beaucoup plus complète que dans le cas précédent ; la même méthode par comparaison des spectres I. R. de mélanges connus permet de fixer le taux de pureté des amines brutes à 95 p. 100 au moins. Le traitement chimique permet d'élever ce degré de pureté, mais il entraîne par contre une sensible diminution du rendement.

Partie expérimentale

(Ethoxy-3 propyliminométhyl)-2 nitro-5 thiofène (xv) C₁₀H₁₄O₃N₂S. — Un mélange de 1,57 g (0,0153 mole) d'éthoxy-3 propylamine et de 2,40 g (0,0153 mole) de nitro-5 thénaldéhyde-2 dans 20 ml

de toluène anhydre est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 2 heures. La quantité théorique d'eau qui se forme dans la réaction est recueillie pratiquement au bout d'une heure de chauffage. Le mélange est très

noir. Après évaporation du toluène, l'huile résiduelle est distillée. Sont recueillis 1,50 g de liquide jaune brunissant rapidement et se prenant en masse cristalline. Celle-ci est purifiée par recristallisation dans de l'éther de pétrole. Rdt p. 100 = 41; $E_{0,1} = 163^\circ$; $F = 47^\circ$. Picrate $F = 85^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 49,57; H, 5,83; N, 11,57. — Tr. : C, 49,32; H, 5,80; N, 11,47.

(Butoxy-3 propyliminométhyl)-2 nitro-5 thiofène (xvi) $C_{12}H_{18}O_3N_2S$. — Un mélange de 1,90 g (0,0119 mole) de nitro-5 thénaldéhyde-2 et 1,55 g (0,0119 mole) de butoxy-3 propylamine est chauffé à l'ébullition à reflux 3 heures dans du toluène anhydre. Le mélange noircit fortement. Le toluène est évaporé sous pression réduite et en tiédissant; l'huile résiduelle est soumise à distillation. Sont recueillis 2,80 g d'une huile jaune brunissant instantanément. Rdt p. 100 = 87; $E_{0,05} = 151^\circ$; $n_D^{21,05} = 1,5486$. Picrate $F = 96^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 53,31; H, 6,72; N, 10,37. — Tr. : C, 54,71; H, 7,02; N, 11,14.

N-(éthoxy-3 propyl) N-(thiényl-2 méthyl) acétamide (xvii) $C_{12}H_{16}O_2NS$. — 3,625 g (0,0183 mole) d'(éthoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine et 2,88 g (0,023 mole) d'anhydride acétique sont chauffés à l'ébullition à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement le mélange réactionnel est jeté dans de l'eau et l'huile jaune qui s'est séparée est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est distillé et donne 1,7 g d'huile. Rdt p. 100 = 40; $E_{20} = 195^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 59,73; H, 7,94; N, 5,81. — Tr. : C, 59,65; H, 7,91; N, 6,58.

Nitration de N-(éthoxy-3 propyl) N-(thiényl-2 méthyl) acétamide. — 7 ml d'acide nitrique fumant ($d = 1,51$) sont ajoutés goutte à goutte, en maintenant la température entre 10° et 20° , à 1,7 g (0,070 mole) de N-(éthoxy-3 propyl) N-(thiényl-2 méthyl) acétamide dissous dans 7 ml d'anhydride acétique. Quand l'addition est terminée, le mélange est abandonné à lui-même tout en veillant à ce que sa température ne dépasse pas 30° . Si cela est nécessaire, il est refroidi par un bain d'eau. Après quelques heures de repos, il est versé dans de l'eau; une huile visqueuse se sépare. Elle est décantée, lavée plusieurs fois à l'eau. Elle se décompose spontanément et ne peut être soumise à distillation.

(Ethoxy-3 propyliminométhyl)-2 méthoxy-5 thiofène (xix) $C_{11}H_{17}O_2NS$. — Le méthoxy-5 thénaldéhyde-2 (4,060 g-0,0286 mole) est chauffé à reflux pendant 6 heures dans 35 ml de toluène anhydre avec

2,95 g (0,0286 mole) d'éthoxy-3 propylamine. La quantité théorique d'eau qui doit s'éliminer au cours de la réaction est pratiquement recueillie en deux heures de chauffage. Après élimination du toluène l'huile résiduelle est soumise à fractionnement. Sont recueillis 5 g de liquide jaune pâle. Rdt p. 100 = 77; $E_{0,02} = 118^\circ$; $n_D^{20,0} = 1,5478$. Picrate $F = 90^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 58,11; H, 7,54; N, 6,16 S, 14,11. — Tr. : C, 58,01; H, 7,83; N, 6,33; S, 13,83.

(Butoxy-3 propyliminométhyl)-2 méthoxy-5 thiofène (xx) $C_{13}H_{21}O_2NS$. — Un mélange équimoléculaire de méthoxy-5 thénaldéhyde-2 (5,7 g-0,04 mole) et de butoxy-3 propylamine (5,25 g-0,04 mole) est chauffé à reflux pendant 10 heures dans 50 ml de toluène anhydre. Le toluène est évaporé sous pression réduite en tiédissant; il laisse un résidu de 13 g qui est distillé. 7,9 g d'huile jaune pâle sont recueillis. Rdt p. 100 = 77; $E_{0,02} = 129^\circ$; $n_D^{22,95} = 1,5339$ Picrate. $F = 94^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 61,14; H, 8,29; N, 5,48. — Tr. : C, 61,18; H, 8,78; N, 5,89.

(Diéthylaminoéthoxy-3 propyliminométhyl)-2 méthoxy-5 thiofène (xxi) $C_{15}H_{26}O_2N_2S$. — Un mélange de 5,10 g (0,0358 mole) de méthoxy-5 thénaldéhyde-2 et 6,3 g (0,0358 mole) de (diéthylamino-2 éthoxy)-3 propylamine dans 40 ml de toluène anhydre est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le toluène est évaporé et le résidu huileux est fractionné. Sont recueillis 7,5 g de liquide jaune pâle. Rdt p. 100 = 70; $E_{0,02} = 154^\circ$; $n_D^{21,0} = 1,5308$. Picrate $F = 112^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,36; H, 8,78; N, 9,39; S, 10,74. — Tr. : C, 60,50; H, 9,37; N, 10,12; S, 10,74.

(Butoxy-3 propyliminométhyl)-2 thiofène (xviii) $C_{12}H_{18}ONS$. — 11,2 g (0,1 mole) de thénaldéhyde-2 et 13,2 g (0,1 mole) de butoxy-3 propylamine sont chauffés à l'ébullition à reflux pendant 6 heures dans 50 ml de toluène. Après évaporation du toluène, l'huile résiduelle distillée donne 21 g de liquide incolore. Rdt p. 100 = 93; $E_{19} = 157^\circ$; $n_D^{19,95} = 1,5265$. Picrate $F = 81^\circ$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 63,95; H, 8,50; N, 6,22. — Tr. : C, 64,36; H, 9,26; N, 6,33.

(Ethoxy-3 propyl) [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine (xxii) $C_{11}H_{19}O_2NS$. — 1,42 g (0,0264 mole) de borohydrure de potassium sont ajoutés par petites portions à 3 g (0,0132 mole) d'(éthoxy-3 propyliminométhyl)-2 méthoxy-5 thiofène dans 10 ml de méthanol anhydre. La réaction qui se déclenche est très modérée et ne se traduit que par un léger échauffement. Après 6 heures de repos, le méthanol est évaporé sous pression réduite en tiédissant. Le résidu

est repris par de l'eau et l'huile séparée est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution d'ammoniaque environ N puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, l'huile résiduelle distillée fournit 2,3 g de liquide jaune pâle. Rdt p. 100 = 66; $E_{0,02} = 109^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,5176$ (picrate huileux).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 57,60; H, 8,35; N, 6,11; S, 13,98. — Tr. : C, 57,55; H, 8,39; N, 6,23; S, 13,76.

(Butoxy-3 propyl) [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine (xxiii) $C_{13}H_{23}O_2NS$. — En traitant 2,83 g (0,011 mole) de (butoxy-3 propyliminométhyl)-2 méthoxy-5 thiofène, dans 10 ml de méthanol anhydre, par 1,18 g (0,022 mole) de borohydrure de potassium selon la technique donnée précédemment, 2,030 g de liquide sont obtenus après distillation. Rdt p. 100 = 71; $E_{0,01} = 122^{\circ}-124^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,5083$ (picrate huileux).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,66; H, 9,01; N, 5,44. — Tr. : C, 62,0; H, 8,99; N, 6,13.

Maléate. — Un équivalent moléculaire d'amine et d'acide maléique sont chauffés à reflux pendant 1 heure en milieu hydrométhanolique. Par évaporation à sec du solvant sont obtenus des cristaux blancs qui sont recristallisés dans l'eau. $F = 102^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,67; H, 7,29; N, 3,76; S, 8,59. — Tr. : C, 54,57; H, 7,52; N, 3,86; S, 8,39.

[(Diéthylamino-2 éthoxy-3) propyl] [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine (xxiv) $C_{15}H_{28}O_2N_2S$. — Selon le mode opératoire décrit ci-dessus sont obtenus 2,36 g de [(diéthylamino-2 éthoxy-3) propyl] [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine en hydrogénant par 1,29 g (0,0240 mole) de borohydrure de potassium 3,57 g (0,0120 mole) de composé (xxi) dans 10 ml de méthanol anhydre. Rdt p. 100 = 66; $E_{0,01} = 140^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,5070$ (picrate huileux).

ÉTUDE INFRA-ROUGE

Spectres I. R. de quelques nitriles thioféniques. — Nous avons entrepris l'étude par spectrographie I. R. de quelques-uns des nitriles qui nous ont servi dans la synthèse des amidines.

Les nitriles non saturés et non conjugués présentent, en général, une bande de forte intensité dans la région $2\ 260\text{ cm}^{-1}$ - $2\ 240\text{ cm}^{-1}$, correspondant à la vibration de valence $\text{—C}\equiv\text{N}$ ⁽⁸³⁾ ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 60,95; H, 9,40; N, 9,33; S, 10,67. — Tr. : C, 60,70; H, 9,49; N, 9,46; S, 10,51.

(Butoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amine (viii) $C_{12}H_{21}ONS$. — 6,5 g (0,121 mole) de borohydrure de potassium sont ajoutés par petites portions à 13,6 g (0,0605 mole) de (butoxy-3 propyliminométhyl)-2 thiofène dans 50 ml de méthanol anhydre. Le mélange est laissé en contact 14 heures, puis le méthanol est évaporé. Le traitement habituel fournit 11,3 g d'un liquide incolore. Rdt p. 100 = 83; $E_{10} = 155^{\circ}$.

Anal. : Calc. p. 100 : N, 6,16. — Tr. : N, 6,52.

Traitement chimique pour éliminer les traces d'imine. — L'amine est dissoute dans la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique au 1/10 et la solution est chauffée 30 minutes au bain-marie. Après refroidissement, le mélange est extrait à l'éther. La phase étherée, séchée et évaporée, laisse une huile dans laquelle la présence de thénaldéhyde-2 peut être mise en évidence par oximation. Le point de fusion de l'oxime ainsi obtenue et de thénaldoxime-2 pure n'est pas déprimé.

La phase aqueuse est alcalinisée, sous éther, par de la soude. L'éther est décanté, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther. Les phases étherées sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé. Le spectre de l'huile résiduelle montre une diminution de l'intensité de la bande $\text{>C}=\text{N}$ — située à $1\ 640\text{ cm}^{-1}$. Les traces d'imine restant dans l'amine après ce traitement sont de l'ordre de 3 p. 100.

Dans le cas de la [(diéthylamino-2 éthoxy)-3 propyl] [(méthoxy-5 thiényl-2) méthyl] amine le spectre I. R. avant le traitement montre une bande $\text{>C}=\text{N}$ — à $1\ 645\text{ cm}^{-1}$ dont l'intensité correspond à 5 p. 100 d'impureté; après traitement, cette bande disparaît.

La conjugaison avec un noyau aromatique provoque un déplacement du domaine d'absorption ⁽⁸³⁾ et la bande peut alors se situer entre $2\ 240\text{ cm}^{-1}$ et $2\ 221\text{ cm}^{-1}$.

Avec les (thiényl-2) acétonitrile, (chloro-5 thiényl-2) acétonitrile, (thiényl-2) éthyl acétonitrile et (thiényl-2) butyl acétonitrile, nous observons une bande d'intensité moyenne à $2\ 260\text{ cm}^{-1}$.

Dans le cas du nitro-5 cyano-2 thiofène, cette bande

⁽⁸³⁾ KITSON et GRIFFITH, *Analyt. Chem.*, 1952, **24**, 334.

⁽⁸⁴⁾ D. G. I. FELTON et S. F. D. ORR, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2170.

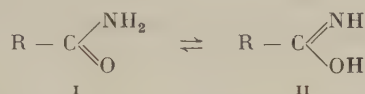
⁽⁸⁵⁾ M. W. SKINNER et H. W. THOMSON, *J. Chem. Soc.*, 1955, 487

se situe à $2\,225\text{ cm}^{-1}$, ce qui confirme la conjugaison entre le groupement $\text{—C}\equiv\text{N}$ et le noyau thiofénique. Le déplacement est encore plus remarquable avec le cyano-2 thiofène et le chloro-5 cyano-2 thiofène la bande se situant respectivement à $2\,200\text{ cm}^{-1}$ et $2\,208\text{ cm}^{-1}$.

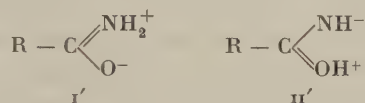
Spectres I. R. de quelques iminothénoates. —

Très peu de spectres d'iminoesters ont été décrits dans la littérature. Randall ⁽⁸⁶⁾ étudiant le spectre du N-phényl, benzimidate de méthyle observe une forte bande à $1\,666\text{ cm}^{-1}$ qu'il attribue à la vibration de valence $\text{>C}=\text{N—}$.

En général, les spectres d'iminoesters ont été étudiés par comparaison avec les amides monosubstitués et disubstitués correspondants pour l'étude de l'énolisation des amides ⁽⁸⁷⁾. Les amides primaires R—CONH_2 et secondaires R—CONHR' peuvent en effet exister sous deux formes tautomères représentées par les structures I et II.

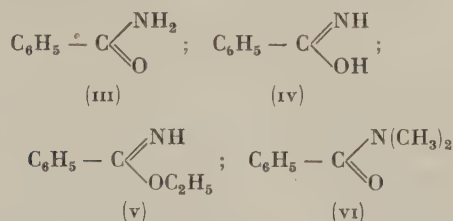


Ces deux structures sont stabilisées par résonance avec les formules polaires I' et II'.



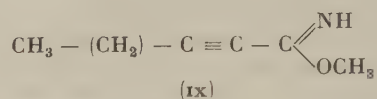
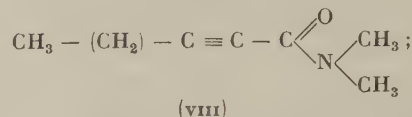
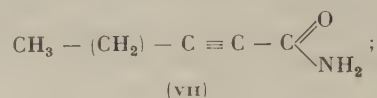
La formule I est attribuée à l'acide amide (lactame) et la formule II à l'acide imide (lactime). Un iminoester peut être considéré comme l'ester d'un acide imidique.

Hantzsch ⁽⁸⁸⁾ étudiant les spectres U. V. trouve que le spectre du benzamide (III) ou (IV) est semblable à celui de l'iminoester (v), mais différent de celui du N,N-diméthylbenzamide (VI).



Les structures des dérivés (v) et (vi) sont difficilement discutables donc le benzamide existe largement sous forme (iv).

Ceci est controversé par Grob et Fischer qui, comparant les spectres I. R. de (VII) (VIII) (IX) :



attribuent la bande $1\,678\text{ cm}^{-1}$ dans l'amide (VII) à la vibration du carbonyle, déplacée, et non à la vibration $\text{>C}=\text{N—}$ de la forme imidique tautomère.

Ils attribuent la bande $1\,621\text{ cm}^{-1}$ dans l'iminoester (IX) à la vibration de valence $\text{>C}=\text{N—}$.

Dans la série d'iminoesters que nous avons étudiés, nous observons la présence d'une bande due à la vibration de valence $\text{>C}=\text{N—}$ dans la région $1\,650\text{ cm}^{-1}$ – $1\,620\text{ cm}^{-1}$. La bande correspondant au groupement —N—H apparaît dans la région $3\,360\text{ cm}^{-1}$.

	NH	C = N
Iminobenzoate d'éthyle.	3 390	1 635
Iminothénoate d'éthyle.	3 360	1 620
Nitro-5 iminothénoate-2 d'éthyle	3 335	1 630
Méthoxy-5 iminothénoate-2 d'éthyle	3 355	1 620
(Thiényl-2) iminothénoate-2 d'éthyle	3 360	1 650
(Chloro-5 thiényl-2) iminothénoate-2 d'éthyle	3 360	1 650

Les bases de Schiff, que nous avons étudiées dans la quatrième partie de ce travail, présentent la bande due à la vibration de valence $\text{>C}=\text{N—}$ dans la région $1\,650\text{ cm}^{-1}$ – $1\,620\text{ cm}^{-1}$.

⁽⁸⁶⁾ H. M. RANDALL, R. G. FOWLER, N. FUSON et J. R. DANGL, *Infrared determination of organic System*, D. Van Nostrand, New York, 1949.

⁽⁸⁷⁾ C. A. GROB et, B. FISCHER, *Helv. Chim. Acta*, 1955, **38**, 1794.

⁽⁸⁸⁾ A. HANTZSCH, *Ber.*, 1931, **64**, 661.

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons préparé quelques amidines dérivées de l'acide thénioïque-2 et de quelques-uns de ses dérivés substitués en position 5 (par des groupements nitro, chloro, méthoxy). Nous avons également obtenu les amidines dérivées des acides (thiényl-2) acétique (chloro-5 thiényl-2) acétique et (thiényl-2) alcoyl acétiques.

Nous avons eu recours, pour les préparer, à la méthode de Pinner, à partir des nitriles correspondants que nous avons obtenus tout d'abord. Disposant de ces nitriles, nous les avons transformés parallèlement en un certain nombre de dérivés : acides, iminoesters, thioamides, amidoximes.

Dans le cas des nitriles thioféniques juxta-nucléaires, par l'intermédiaire des iodométhylates des thioamides, nous avons pu accéder également à quelques amidines N-phénylées.

Enfin, nous avons préparé un certain nombre d' (alcoxy-3 propyl) (thiényl-2 méthyl) amines. Dans le cas où nous ne disposions pas des dérivés chlorométhylés nécessaires à leur préparation, nous avons étudié la formation de bases de Schiff à partir de thénaldéhydes, ainsi que l'hydrogénation des imines formées. Cette dernière réaction nous a permis une étude sommaire par spectrographie infra-rouge des aldimines obtenues.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Dichroïsme circulaire.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 29 avril 1962.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARC ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE.

M. BERÇOT

Imprimé avec les *Annales de Chimie*.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1962, 3^e TRIMESTRE, N^o D'ORDRE 3908, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N^o 4465 — 7-1962.



Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 13^e Série, Tome 7, 1962